



QUADERNI

DELLA SMORRI

NUMERO 1

Quaderni della Scuola
Medica Ospedaliera di Roma
e della Regione Lazio

Supplemento al n° 2 ottobre/dicembre 1995 del
Trimestrale SMO ~ Bollettino della Scuola Medica
Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio
Sped. in abb. post. ~ 50% ~ Roma

QUADERNI DELLA SMORRL

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente
M. LUMINARI

Vice-Presidente
A. DE LAURENZI

Tesoriere
R. PICARDI

Consiglieri
M. AMADEI, D. ANTONELLIS,
L. BENEDETTELLI, S. CASTORINA,
D. COLETTA, F. DE MARINIS,
G. DE SIMONE, R. DI LISIO,
F. FABIANI, M. GIORDANI,
E. GIOVANNINI, C. LONGO, V. LUMIA,
L. PERSICO, E. SBAFFI, G. VISCO

Revisori dei Conti
F. LO IACONO, A. PERRONE, A. STAJANO

Segretario
G. DI TRAPANI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile
M. LUMINARI

Direttore Scientifico
G. VISCO

Direttore Amministrativo
S. RIJLI

Redazione
G. VISCO, L. PERSICO, P. RONCHETTI,
V. RULLI, G. TOSSINI

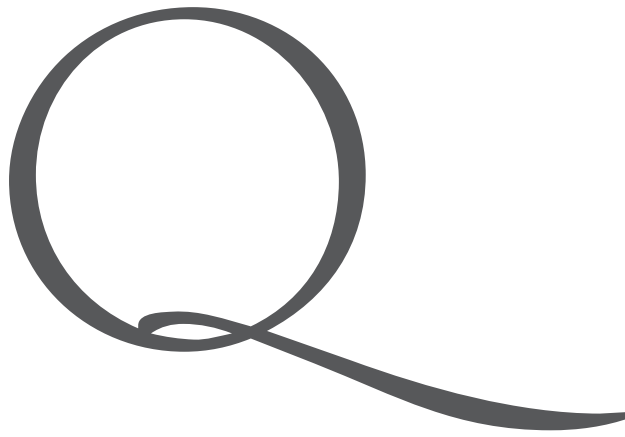
Segreteria di redazione
P. COLLETTA

Progetto grafico e illustrazione
PRIMUS VIDEO
tel. 0766/34419

Stampa
NUOVA TIPOGRAFIA LOFFARI
tel. 06/37514652



Quaderni della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio
Segreteria: B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma Tel. 06/688.02.626-683.52.411 Fax 06/688.06.712
n° 1 ~ Supplemento al n° 2 ottobre-dicembre 1995 del Trimestrale
SMO Bollettino della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio
Autorizzazione Tribunale di Roma n. 86/95 del 18/02/95
Sped. in abb. post. 50% Roma



S	<i>Il Presidente Marino Luminari</i> PREFAZIONE.....	3
O	<i>Vincenzo Rulli</i> PREMESSA.....	5
M	<i>Donato Colecchia</i> LINEE GUIDA AL TEST ERGOMETRICO	6
M	<i>Stefano Curti</i> L'ELETTROCARDIOGRAMMA DINAMICO DELLE 24 ORE SECONDO HOLTER NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE.....	12
A	<i>Lidia Boccardi, Paolo Giuseppe Pino</i> DIAGNOSI DI ISCHEMIA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA CON TEST PROVOCATIVI.....	16
R	<i>Paolo Giuseppe Pino, Lidia Boccardi</i> INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E COMPLICAZIONI DELLA ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGEA.....	23
I	<i>Francesco Rulli</i> IL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE ED IL RUOLO DEGLI ACE-INIBITORI	30
O		

PREFAZIONE

Sono davvero lieto di presentare questa nuova proposta editoriale, espressione della volontà di noi tutti di offrire ulteriori e, speriamo utili, strumenti alla didattica ospedaliera.



Dopo un certo silenzio, l'attività editoriale della Scuola ha ripreso vita dapprima con la pubblicazione del Bollettino che, rinnovato nella veste e nei contenuti, ha visto dar luce ai suoi primi tre numeri, ed ora con quella che non a torto possiamo definire la maggiore novità: i "Quaderni".

Nati come supplementi al Bollettino, i "Quaderni" costituiscono a tutti gli effetti un nuovo giornale, i cui tre fascicoli si alterneranno ai quattro numeri annuali del Bollettino.

Gli autori dei "Quaderni" sono esclusivamente i Soci della SMORRL, i quali potranno vedere pubblicati i testi delle loro lezioni, non più di quattro o cinque tra le più rappresentative del Corso Biennale dal quale sono estrapolate, che avranno inviato e sottoposto al giudizio della Redazione.

IL PRESIDENTE
(Prof. Marino Luminari)

Se, come tutti ci auguriamo, l'iniziativa avrà successo, la raccolta dei "Quaderni" potrà poi dar luogo a collezioni monografiche delle Lezioni, che potrebbero essere su base tematica, per Autore, per Ospedale, ecc.

Tutto dipenderà, ovviamente, dall'accoglienza del nostro programma editoriale presso i Lettori e soprattutto dall'attivismo dei Soci della Scuola.

L'augurio che rivolgo è che tale iniziativa sia di esempio e di incoraggiamento ad altre proposte che possano coadiuvare i moderni compiti che la Scuola si va assegnando, nell'espletamento dei quali il Direttivo sta investendo le proprie energie nonché impegno economico.



SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

BORGHO SANTO SPIRITO, 3 - TEL. 683.52.411/688.02.626 - FAX 688.06.712

12° CORSO BIENNALE POST-UNIVERSITARIO DI FORMAZIONE PROFESSIONALE IN CARDIOLOGIA 1995-96 ~ 1996-97

DIRETTORE: Prof. VINCENZO RULLI

COORDINATORI: L.C. D'ALESSANDRO, F. DE BENEDETTIS, M. DI LORENZO, P. DINI, E. GIOVANNINI,
G. JACOVELLA, A. LOTTI, G. MARSOCCI, P. L. PRATI, V. RULLI, M. SANTINI, A. SANTOBONI, F. S. VAJOLA

- Il corso si articola, annualmente, in sei settimane d'insegnamento teorico-pratico intensivo, a cadenza mensile, presso l'Ospedale San Camillo di Roma.
- L'insegnamento intensivo settimanale viene svolto in cinque giorni consecutivi, dal lunedì al venerdì, per un totale di venti ore di lezioni e dieci di esercitazioni.
- Al termine del biennio, previo esame, sarà rilasciato dalla S.M.O.R.R.L. un diploma dal quale risulteranno le caratteristiche del corso ed il risultato dell'esame finale, in modo da rendere il titolo adeguatamente valutabile a norma dell'art. 9 del D.M. 30-1-1982. Con decreto della Regione Lazio, i diplomi rilasciati dalla S.M.O.R.R.L. vengono riconosciuti legalmente e la loro presentazione comporta adeguata valutazione nei concorsi e negli avvisi pubblici quanto meno nell'ambito regionale.
- Il numero dei partecipanti al corso è limitato ad un massimo di venti, scelti dal comitato scientifico sulla base del «curriculum» personale, da presentarsi in carta semplice unitamente alla domanda d'iscrizione e consistente nell'elenco dei titoli, che potranno essere richiesti in visione.
- Le domande d'iscrizione dovranno venire presentate non oltre il 10 novembre 1995 alla segreteria della scuola (Borgo Santo Spirito, 3 - 00193 Roma - Tel. 06/683.52.411-688.02.626 - Fax 06/688.06.712).

Programma

Primo anno (1995-1996)

Secondo anno (1996-1997)

nov. - dic. 1995 POLIGRAFIA E CARDIODIAGNOSTICA NON INVASIVA
27/11 - 1/12
Responsabile: Dr. E. Giovannini

gennaio 1996 ELETTRCARDIOGRAFIA CLINICA
22-26
Responsabile: Dr. M. Santini

febbraio EMERGENZE E URGENZE CARDIOLOGICHE
5-9
Responsabile: Prof. M. Di Lorenzo

marzo VALUTAZIONE FUNZIONALE E RIABILITAZIONE
11-15
Responsabile: Prof. V. Rulli

aprile CLINICA CARDIOVASCOLARE I
8-12
Responsabile: Prof. P.L. Prati

maggio EMODINAMICA
13-17
Responsabile: Dr. A. Santoboni

dicembre 1996 TERAPIA INTENSIVA
Responsabile: Dr. F.S. Vajola

gennaio 1997 ARITMIE DIAGNOSI E TERAPIA
Responsabile: Dr. P. Dini

febbraio CLINICA CARDIOVASCOLARE II
Responsabile: Prof. G. Marsocci

marzo VALUTAZIONE PRE E POST-OPERATORIA DELLE CARDIOPATIE
Responsabile: Prof. F. De Benedictis

aprile TRAPIANTO CARDIACO E CUORE-POLMONI
Responsabile: Prof. L.C. D'Alessandro

maggio CARDIOLOGIA PEDIATRICA
Responsabile: Prof. A. Lotti

PREMESSA *Quando il comitato redazionale dei “Quaderni della Smorrl” mi ha dato l’incarico di redigere i capitoli del primo numero riguardante la cardiologia, ho ritenuto utile proporre un argomento con cui noi stessi ci confrontiamo ogni giorno: quello della diagnostica strumentale non invasiva.*



Tale scelta riconosce motivi che ritengo di interesse assai attuale e che possono essere brevemente sintetizzati.

E’ necessario anzitutto fare il punto - i tempi mi sembrano maturi - su indicazioni, controindicazioni, vantaggi, costo-benefici, delle indagini che vengono richieste; aspetti questi che vengono spesso assai marginalmente o affatto considerati con importanti effetti negativi da un punto di vista economico.

I Servizi di diagnosi non invasiva degli Ospedali sono oberati di lavoro che in buona misura potrebbe più utilmente essere dedicato a indicazioni più pertinenti e più urgenti. Tanto più ciò è vero quando si consideri che i costi gestionali dell’assistenza vanno lievitando di giorno in giorno; sarà bene quindi ripensare alle modalità attraverso cui tali costi possono essere ridotti e ricondotti in un alveo ragionevole. Tale possibilità è legata alla conoscenza più approfondita di tutto ciò che concerne appunto le applicazioni ed i limiti di significatività e di specificità di ogni metodo di diagnosi non invasiva; si potrà nel contempo esercitare opera educativa e culturale specialmente tra i più giovani addetti ai lavori, giovani a cui bisogna istillare il concetto che non sempre la diagnosi è demandabile allo strumento e che la cardiologia clinica, al letto dell’ammalato, continua ad avere, come sempre, un suo significato ed una sua validità.

VINCENZO RULLI

E ancora, è necessario che si comprenda che una indagine strumentale per il fatto di non avere controindicazioni non è sempre indicata.

Non ci si può illudere che una trattazione, oltretutto sintetica, dell’argomento possa risolvere i problemi cui ho fatto cenno; ve ne sono altri di aspetti, medico-legali, deontologici etc. su cui non è possibile in questa sede fare il punto. Tuttavia, se ognuno di noi comincerà a fare il proprio dovere con consapevolezza, raziocinio ed equilibrio, ci si potrà almeno avviare verso una soluzione del problema.

LINEE GUIDA AL TEST ERGOMETRICO

L'

DONATO COLECCHIA

esercizio fisico, comune stress fisiologico, può evidenziare anomalie dell'apparato cardiovascolare assenti a riposo e può essere impiegato per determinare l'adeguatezza della funzione cardiaca.

Poiché l'esercizio fisico è solo uno dei diversi "stressor" che possono essere somministrati ad un paziente in studio, è più appropriato definirlo Test Ergometrico (TE), o Test da Sforzo, che non "stress test", riservando questa definizione a quei test che non prevedono l'esercizio fisico.

In relazione all'impiego di metodiche strumentali diagnostiche in cardiologia, è sempre più evidente come le risorse ed il personale, sia medico che paramedico, siano comunque limitati.

E' quindi corretto esaminare in dettaglio l'impatto che le varie tecnologie hanno sulla pratica quotidiana e sui costi della conduzione di un servizio di diagnostica non invasiva.

E' pertanto auspicabile, anche sulla scorta di esperienze già maturate in altri Paesi (Nord America), considerare le procedure diagnostiche e terapeutiche in ambito cardiovascolare per:

a) definire il ruolo delle specifiche procedure invasive e non invasive nella diagnosi e nella terapia delle malattie cardiovascolari (c.v.);

b) valutare il contributo, la peculiarità, la

"Sulla base del rapporto costo-benefici il test ergometrico rimane quello di prima scelta per lo screening della cardiopatia ischemica."

sensibilità, la specificità, le indicazioni, le controindicazioni ed il bilancio costo-beneficio di ogni specifica procedura.

Le linee guida qui presentate prevedono l'impiego del TE prevalentemente in soggetti con sospetta o nota malattia coronarica: tale procedura viene condotta usualmente in laboratori ospedalieri o nei centri di riabilitazione; queste linee guida non sono necessariamente applicabili nei soggetti sani a scopo di valutazione della capacità funzionale, dato che essi possono comunemente effettuare il TE nei Centri di medicina dello sport o nei Servizi di medicina del lavoro.

Il TE, come altri esami strumentali, dovrebbe essere utilizzato per rispondere a questioni specifiche, così da stabilire diagnosi e trattamento clinico attuale o futuro del paziente; consentire di stabilire la prognosi, di decidere il tipo di terapia da impiegare (medica, chirurgica...) e di valutare i parametri iniziali per un ciclo di riabilitazione cardiologica o per altro tipo di attività fisica.

E' necessario, prima di effettuare il TE, sottoporre il soggetto ad accurato esame clinico-anamnestico al fine di stabilire la presenza di eventuali **CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE** [Tab. 1] o **CONTROINDICAZIONI RELATIVE** [Tab. 2] all'esecuzione dell'esame.

SERVIZIO DI
VALUTAZIONE
FUNZIONALE DEL
CARDIOPATICO
OSPEDALE
SAN CAMILLO, ROMA
PRIMARIO:
PROF. V. RULLI

**Tabella 1****TEST ERGOMETRICO: CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE**

- infarto miocardico in fase acuta
- angina pectoris instabile
- scompenso cardiaco sintomatico non controllato dalla terapia
- miocardite e/o pericardite
- endocardite in fase attiva
- malattie infettive in fase acuta
- embolia polmonare o periferica recente
- aneurisma aortico
- stenosi aortica grave sintomatica
- gravi ostruzioni all'efflusso ventricolare
- BAV completo
- aritmia complessa causa di sintomi o di compromissione emodinamica
- disordini acuti non-cardiaci che possono diminuire la performance all'esercizio o essere aggravati dall'esercizio
- disabilità fisica che può precludere la sicurezza del paziente
- trombosi degli arti inferiori
- rifiuto del paziente

Tabella 2**TEST ERGOMETRICO: CONTROINDICAZIONI RELATIVE***

- stenosi del tronco comune o suo equivalente
- cardiomiopatia ipertrofica con grave ostruzione all'efflusso
- stenosi valvolari di entità moderata
- tachiaritmie o bradiaritmie
- blocco A-V di grado medio
- extrasistolia ventricolare polimorfa
- aneurisma ventricolare
- ipertensione sistemica grave
- ipertensione polmonare grave
- tossiemia gravidica
- anormalità elettrolitiche
- problemi di carattere neuromotorio
- disturbi mentali che impediscono la collaborazione del paziente

(*) SONO TALI IN QUANTO SI PUÒ PROCEDERE ALLO SVOLGIMENTO DEL TE SE I BENEFICI PREVEDIBILI SUPERINO I RISCHI DELL'ESERCIZIO STESSO

In questo capitolo le indicazioni al TE vengono classificate in tre gruppi:

- I. Condizioni in cui l'impiego del TE è generalmente accettato (indicazioni accettate).
- II. Condizioni in cui il TE è spesso impiegato ma il cui valore è ritenuto incerto e materia di discussione (indicazioni possibili).
- III. Condizioni in cui il TE è inappropriato, senza alcuna validità accettata o talvolta controindicato per gli alti rischi presenti (non indicazione).

■ TEST ERGOMETRICO PER LO SCREENING DELLA MALATTIA CORONARICA IN SOGGETTI APPARENTEMENTE SANI

I - Indicazioni accettate

1. Nessuna

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione di soggetti di sesso maschile asintomatici di età superiore ai 40 anni con professioni specifiche (piloti, vigili del fuoco, autisti di mezzi pubblici, agenti di polizia ecc.).

2. Soggetti di sesso sia maschile che femminile di età superiore ai 40 anni con due o più fattori di rischio per malattia coronarica (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abuso di nicotina, uso di contraccettivi orali, familiarità, diabete mellito ecc.).

III - Non indicazioni

1. Soggetti di sesso maschile o femminile asintomatici e senza fattori di rischio per malattia coronarica o senza alcun sospetto per malattia cardiaca ("exclusion of disease").

CONSIDERAZIONI

Quando si effettua lo screening per la malattia coronarica in una popolazione apparentemente sana bisogna attendersi un largo numero di test falsi positivi (basso valore predittivo), a motivo della bassa prevalenza nella popolazione di malattia coronarica e dei limiti di sensibilità e specificità del test stesso.

■ TEST ERGOMETRICO IN PAZIENTI CON SINTOMI SUGGERITIVI PER MALATTIA CORONARICA O CON MALATTIA CORONARICA NOTA

I - Indicazioni accettate

1. Diagnosi di malattia coronarica in soggetti di sesso maschile con episodi possibili o sospetti di ischemia miocardica.
2. Valutazione della tolleranza all'esercizio e prognosi in pazienti con malattia coronarica nota.
3. Valutazione di pazienti con sintomi suggestivi di aritmia indotta dall'esercizio.

II - Indicazioni possibili

1. Diagnosi di malattia coronarica in soggetti di sesso femminile con dolore toracico atipico.
2. Diagnosi di malattia coronarica in pazienti in trattamento con digitale.
3. Diagnosi di malattia coronarica in pazienti con blocco di branca dx. completo.
4. Valutazione della tolleranza all'esercizio e degli effetti della terapia medica in pazienti con malattia coronarica o deficit di pompa.
5. Valutazione di pazienti con angina a riposo.
6. Follow-up di pazienti con malattia coronarica nota.
7. Follow-up per la valutazione della tolleranza allo sforzo in soggetti già sottoposti a ciclo riabilitativo.

III - Non indicazioni

1. Valutazione di soggetti con battiti prematuri ventricolari isolati, all'ecg di base, senza sintomi di malattia coronarica.
2. Diagnosi di malattia coronarica in pazienti con pre-eccitazione o blocco di branca sn. completo stabili all'ecg a riposo.
3. Diagnosi in soggetti con sintomi non suggestivi per malattia coronarica ("exclusion of disease").

CONSIDERAZIONI

Il TE, dopo una attenta raccolta anamnestica ed un accurato esame fisico, è di grande aiuto per il clinico nella diagnosi di malattia coronarica. Prima dello svolgimento del TE deve essere valutata la probabilità pre-test di malattia coronarica basandosi sulla anamnesi, l'età, il sesso ed i fattori di rischio per malattia c. v. eventualmente presenti. È di particolare aiuto classificare i sintomi del paziente prima del test e stabilire se tipici o possibili per angina pectoris (localizzazione ed irradiazione del dolore, comparsa con l'esercizio, lo stress ecc., la regressione con il riposo o l'assunzione di nitroderivati), atipici o non-specifici. La combinazione della probabilità pre-test e del risultato del test stesso, dovrebbero portare a definire la probabilità percentuale di malattia coronarica piuttosto che la separazione artificiosa del cosiddetto test *positivo* o *negativo*.



Tabella 3

TEST ERGOMETRICO: CONDIZIONI E CIRCOSTANZE CAUSE DI FALSE POSITIVITÀ

- malattie valvolari cardiache
- malattie cardiache congenite
- cardiomiopatia
- disordini pericardici
- assunzione di farmaci (digitale ecc.)
- anormalità elettrolitiche
- mancato digiuno
- anemia
- esercizio improvviso eccessivo
- blocco di branca
- ipertrofia ventricolare sinistra
- sindrome di Wolff-Parkinson-White o altri tipi di pre-eccitazione
- prolasso della valvola mitrale
- anormalità della vasoregolazione
- astenia neurocircolatoria
- anomalie della ripolarizzazione ventricolare da iperventilazione
- ipertensione arteriosa
- sesso femminile
- inadeguato equipaggiamento di registrazione
- interpretazione non corretta



SCOPI DEL TEST ERGOMETRICO SUCCESSIVO AD INFARTO MIOCARDICO

TEST SUB-MASSIMALE PRE-DIMISSIONI

- valutazione dei livelli di esercizio sicuri
- modificazione della terapia medica
- assicurare ed incoraggiare il paziente (primo livello di riabilitazione)
- rassicurare il partner
- riconoscimento di una ischemia grave, che richiede un intervento precoce, di una risposta anomala della pressione arteriosa o di una aritmia complessa
- prognosi

TEST MASSIMALE PER LA RIPRESA DELLE NORMALI AT-

- definizione dei limiti all'esercizio ^{ATTIVITÀ} (inclusa la prescrizione della attività fisica)
- rassicurazione del datore di lavoro
- determinazione dei livelli di inabilità
- valutazione per gli studi invasivi
- selezione dei farmaci e valutazione della efficacia

Si ricorda, inoltre, la possibilità di test falsi positivi (sottoslivellamento del tratto ST in assenza di malattia coronarica), determinati da numerose condizioni [Tab. 3] come anche di risultati falsi negativi (malattia coronarica senza alterazioni del tratto ST) che si può verificare nel trattamento con beta-bloccanti, calcio-antagonisti, nitrati o quando la durata dell'esercizio non sia stata sufficiente a raggiungere una frequenza cardiaca adeguata.

Attraverso il TE si può stabilire il grado di tolleranza all'esercizio fisico così da stabilire i parametri basali per una eventuale ripresa dell'attività lavorativa, il grado di impegno per attività ricreative, la terapia medica o chirurgica per i soggetti con malattia coronarica.

■ TEST ERGOMETRICO IN SOGGETTI CON INFARTO MIOCARDICO RECENTE

I - Indicazioni accettate

1. Valutazione della prognosi e della tolleranza all'esercizio in pazienti con infarto miocardico non complicato.

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione di pazienti con una INDICAZIONE ACCETTATA ma in cui la ripolarizzazione all'ecg a riposo o concomitanti problemi medici restringono la interpretazione del test.

2. Valutazione di pazienti dopo un infarto miocardico complicato ma stabilizzato con palese scompenso cardiaco, aritmia complessa o con disordini non-cardiaci che limitano la tolleranza all'esercizio.

CONSIDERAZIONI

Le ragioni che indicano la utilità del TE nel post-infarto sono elencate nella tabella [Tab. 4]. Il TE può determinare una più rapida ed ottimale dimissione ospedaliera nei soggetti ricoverati per infarto miocardico. Aritmie ventricolari, assenti a riposo, possono infatti comparire nel corso del test. Si va-

lutano, al momento delle dimissioni, le reazioni del soggetto all'esercizio, la capacità di lavoro ed i fattori che eventualmente lo limitano. Con il TE si possono stabilire le modalità per l'esercizio domiciliare, ripristinare un ricondizionamento fisico e definire gli eventuali rischi di complicazioni. Il test può dimostrare al soggetto, ai familiari, al datore di lavoro gli effetti dell'infarto sulla capacità di performance fisica, anche ai fini della ripresa dell'attività lavorativa.

Psicologicamente il test può aumentare la fiducia in se stessi con la diminuzione dei livelli di ansia grazie all'attività fisica quotidiana, il che permette di rassicurare il soggetto sulle proprie capacità fisiche.

Alcuni AA. limitano solitamente il test al raggiungimento dei sintomi o alla comparsa dei segni elettrocardiografici di ischemia, sottoponendo il paziente al TE dopo due o tre settimane dall'episodio infartuale; tuttavia

il raggiungimento di un test submassimale potrebbe più clinicamente appropriato. E' usato in modo arbitrario il limite di 140 b/min ed un livello di 7 Mets in soggetti di età inferiore ai 40 anni; nei soggetti di età superiore ai 40 anni è usuale limitare il test al raggiungimento di

una frequenza cardiaca pari a 130 b/min ed un livello di 5 Mets. La percezione della fatica dovrebbe raggiungere il valore di 4-7 della scala di Borg [Tab. 5] in particolare in quei soggetti che assumono beta-bloccanti.

E' probabilmente più appropriato svolgere un test massimale e/o limitato dai sintomi oltre le tre settimane dall'episodio acuto, quando il soggetto è verosimilmente più pronto alla ripresa completa delle attività. Il TE svolto nella pre-dimissione ospedaliera è praticamente privo di rischi con indici di 0,02% di letalità e 0,05% di morbidità.

■ TEST ERGOMETRICO SUCCESSIVO AD INTERVENTO DI RIVASCOLARIZZAZIONE

I - Indicazioni accettate

1. Valutazione dei pazienti dopo intervento di by-pass aortocoronarico (BPAC) o dopo angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA).

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione annuale di routine di soggetti asintomatici dopo BPAC o PTCA.

CONSIDERAZIONI

In considerazione dell'elevato numero di soggetti sottoposti a procedura di BPAC e della dimostrazione dell'occlusione dei graft e della ricorrenza dei sintomi è importante poter predire la prognosi di questi soggetti; tuttavia le modificazioni del tratto ST indotte dall'esercizio non sono predittive per la prognosi.

Una capacità di esercizio di 9 Mets ed oltre indica una buona prognosi. Per quanto concerne la PTCA vi è una aspettativa di restenosi, dimostrabile angiograficamente, del 30-40% entro sei mesi. Molti studi hanno dimostrato la validità del TE nella definizione della reste-



Tabella 5

TEST ERGOMETRICO: scala di Borg (percezione dello sforzo)

0	Nessuna	5	Forte (pesante)
0,5	Molto, molto leggera (appena percettibile)	6	
1	Molto leggera	7	Molto forte
2	Leggera	8	
3	Moderata	9	
4	Abbastanza forte	10	Molto, molto pesante (praticamente il massimo)

nosi e/o nel predire eventi cardiaci avversi dopo PTCA.

Gli studi condotti hanno alcuni limiti; pur tuttavia alcune considerazioni di carattere generale possono essere desunte: il TE precoce dopo PTCA è più spesso positivo per ischemia tra i soggetti

con malattia coronarica multivasale e tra coloro che hanno avuto una incompleta rivascolarizzazione.

La sensibilità del TE nello scoprire una restenosi dimostrabile angiograficamente è riportata in un ambito del 24-60%, mentre nei soggetti con malattia coronarica monovasale la capacità di predire eventi cardiaci è particolarmente bassa.

■ TEST ERGOMETRICO NELLE MALATTIE VALVOLARI CARDIACHE

I - Indicazioni accettate

1. Nessuna

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione della tolleranza all'esercizio in pazienti selezionati portatori di malattia valvolare cardiaca.

2. Follow-up di pazienti con stenosi aortica medio-moderata in cui la riparazione chirurgica non è indicata.

III - Non indicazioni

1. Valutazione dei pazienti con stenosi valvolare aortica grave sintomatica o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

CONSIDERAZIONI

Il TE viene impiegato, in soggetti con valvulopatia cardiaca, per quantificarne il grado di inabilità, riprodurre l'esercizio che induce i sintomi e valutare la risposta al trattamento medico e chirurgico. Il TE è anche impiegato per identificare una concomitante malattia coronarica; in questo caso però vi è una alta prevalenza di falsi positivi, per la frequente presenza di alterazioni del tratto ST nell'ecg basale causate dall'ingrandimento ventricolare sinistro. Il TE è usato più frequentemente nei soggetti con stenosi aortica (sincope da sforzo).



■ TEST ERGOMETRICO NELLA VALUTAZIONE O IN CORSO DI TRATTAMENTO DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA

I - Indicazioni accettate

1. Nessuna.

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione del profilo pressorio in corso di esercizio in pazienti in trattamento per ipertensione arteriosa che svolgono regolarmente esercizio strenuo dinamico o statico nel loro lavoro o durante attività sportive.

III - Non indicazioni

1. Valutazione di pazienti con ipertensione arteriosa grave resistente al trattamento farmacologico.

2. Valutazione di routine della risposta pressoria durante attività fisica in soggetti che non svolgono regolarmente esercizio strenuo.

CONSIDERAZIONI

Il TE è stato proposto quale esame per svelare soggetti con ipertensione arteriosa labile e che potrebbero divenire ipertesi, ma vi è mancanza di sostegni a questa teoria. Inoltre i soggetti ipertesi hanno spesso anomalie elettrocardiografiche (ipertrofia ventricolare sinistra) per cui sono molto frequenti i falsi positivi.

■ TEST ERGOMETRICO IN SOGGETTI PORTATORI DI PACE-MAKER ARTIFICIALE

I - Indicazioni accettate

1. Nessuna

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione della variazione della risposta in frequenza del pacemaker.

■ TEST ERGOMETRICO NEI BAMBINI

I - Indicazioni accettate

1. Valutazione della tolleranza all'esercizio in pazienti selezionati portatori di malattie congenite o valutazione dello shunt destro-sinistro durante esercizio.

II - Indicazioni possibili

1. Valutazione della tolleranza all'esercizio in pazienti con malattia cardiaca congenita o malattia valvolare cardiaca.

CONSIDERAZIONI

Il TE nei bambini è sicuro ed impiegato per valutare pazienti selezionati al fine di: a) quantificare la tolleranza all'esercizio; b) svelare disturbi della conduzione ed anomalie emodinamiche in pazienti con sintomi che possono essere correlati con l'incremento di rischio per una malattia cardiaca sottostimata; c) esame periodico per valutare il trattamento della situazione dopo terapia chirurgica; d) individuare ischemia miocardica; e) individuare l'esercizio che induce aritmia; f) determinare la capacità fisica utile a svolgere attività ricreative.

■ CONCLUSIONI

È opinione comune che queste linee guida siano necessarie per garantire la migliore sicurezza del paziente e la migliore utilizzazione del TE. Tale opinione, inoltre, assume ulteriore importanza oggi che l'incremento delle possibilità diagnostiche porta ad un eccesso di richieste di procedure di investigazione. L'incremento costante della spesa sanitaria infatti e la istituzione dei budget per le Aziende Ospedaliere devono spingere il cardiologo a considerare con sempre maggiore attenzione la effettiva, reale utilità delle varie procedure diagnostiche.

BIBLIOGRAFIA CONSULTATA

ASCOOP C.A.P.L. et al., *Cardiac exercise testing*, Neth. J. Cardiol. 1989, 2: 63.

Fletcher G. F. et al., *Exercise standards circulation*, 1995, vol. 91, n° 2.

L'ELETTROCARDIOGRAMMA DINAMICO DELLE 24 ORE SECONDO HOLTER NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE

L'

STEFANO CURTI

elettrocardiografia dinamica secondo Holter ha rappresentato e rappresenta tutt'ora un notevole passo avanti nella diagnostica e nella prognosi a distanza del paziente con cardiopatia ischemica (C.I.) certa, soprattutto nella forma cosiddetta silente.

Norman Holter iniziò i suoi studi sulla elettrocardiografia dinamica alla fine degli anni 40, arrivando a perfezionare la tecnica della registrazione telemetrica dell'elettrocardiogramma (senza cavi, in modulazione di frequenza via radio ma con una

“L'elettrocardiografia dinamica, secondo Holter, ha evidenziato che l'attacco ischemico silente spontaneo non presenta aumento della frequenza cardiaca precedente l'evento, anche se eventualmente tale aumento può essere contemporaneo all'episodio.”

sola derivazione) all'inizio degli anni 60. Da allora numerose sono state le evoluzioni della tecnica che da lui prese il nome, sia per quanto riguarda la quantificazione e la qualificazione degli eventi aritmici, sia per le caratteristiche dell'attacco ischemico miocardico transitorio (AIMT) sintomatico o silente, sia nell'ischemia secondaria che in quella primitiva: il metodo permette anche di trarre elementi prognostici di notevole interesse. Le indicazioni a questo tipo di indagine sono schematizzate nella tabella [Tab. 1].

Tabella 1



INDICAZIONI ALL'ESAME HOLTER NELLA C.I.

- Angina mista
- Angina spontanea
- Angina da sforzo, soprattutto se il test ergometrico:
 - non è valutabile
 - non è realizzabile
 - è controindicato
- Valutazione funzionale nel post-infarto
- Valutazione terapeutica
- C.I. e disturbi della conduzione - C.I. ed aritmie

SERVIZIO DI
VALUTAZIONE
FUNZIONALE DEL
CARDIOPATICO
OSPEDALE
SAN CAMILLO, ROMA
PRIMARIO:
PROF. V. RULLI

La premessa necessaria al problema dalla C.I. silente individuata con l'esame Holter, è quella di etichettare con sicurezza il paziente con C.I. per evitare la cosiddetta "maladie du Holter" degli autori francesi, integrando l'esame con altre indagini non invasive (anamnesi accurata, ecg basale, test ergometrico...), ricordando che la loro sensibilità nei pazienti monovascolari non supera il 70% e rifacendosi sempre alla teoria bayesiana della probabilità pre-test della malattia.

Diciamo dunque che la forma silente della C.I. rilevata dall'Holter, costituisce una quota intorno all'80% degli episodi ischemici sia da sforzo che a riposo, con un picco sino a circa il 90% nei pazienti con angina variante di Prinzmetal.

Le caratteristiche dunque di un attacco ischemico miocardico silente (AIMS) in un paziente anche con angina stabile da sforzo sono le seguenti: è più frequente al mattino (ore 6-12); è rappresentato da un sottoslivellamento del tratto ST-T di almeno 0,15 mV se orizzontale o discendente, addirittura di 0,30 mV (secondo alcuni autori) se ascendente; dura

più di un minuto (in media circa 90 secondi); i singoli episodi ischemici devono essere separati fra loro da intervalli di almeno un minuto.

L'elettrocardiografia dinamica secondo Holter ha inoltre evidenziato che l'attacco ischemico silente spontaneo non presenta aumento della frequenza cardiaca precedente l'evento, anche se talvolta ci può essere un aumento contemporaneo all'episodio; esso può essere caratterizzato da soprasslivellamento del tratto ST-T e dalla sola pseudonormalizzazione dell'onda T (più raramente da sottoslivellamento dell'ST-T); ha un andamento in crescendo-decrescendo, senza plateau, tipico invece dell'AIMS nel paziente anche con angor da sforzo; è di solito multiplice e ad andamento circadiano ma diverso dall'angina secondaria (maggiore frequenza ore 22-6, con sottoslivellamento dell'ST-T); gli episodi sono inoltre potenzialmente aritmogeni [Tab. 2].

Per quanto riguarda il problema delle aritmie ricordo che l'Holter ha evidenziato l'associazione di queste ultime negli AIMT più prolungati, nella stragrande

Tabella 2



CARATTERISTICHE DELL'AIMS ALL'ESAME HOLTER

- Sottoslivellamento del tratto ST-T di almeno 0,15 mV a 80 msec dal punto J, ad andamento orizzontale o discendente;
- Durata maggiore di 60-90 sec.;
- Intervallo tra i vari episodi maggiore di 1 m.;
- Ritmo circadiano (ore 6-12 del mattino nell'A.P. secondaria, 22-6 nella primaria);
- Andamento tipico nell'AIMS spontaneo (crescendo-decrescendo, assenza di plateau...) anche con sola pseudonormalizzazione dell'onda T;
- Mancanza di aumento della F.C. precedente l'episodio ischemico.

maggioranza silenti, di solito (circa il 60%) all'inizio o al massimo livello del sottoslivellamento del tratto ST-T indipendentemente dalla sua entità.

Nell'angina instabile il paziente sotto trattamento medico a dosaggio pieno, pertanto pauci od asintomatico, presenta tuttavia una notevole percentuale (6-66%) di episodi ischemici silenti; la loro presenza si associa ad un numero maggiore di eventi sfavorevoli (hard e soft) anche in rapporto alla loro durata nelle 24 ore; il metodo permette di identificare un sottogruppo di pazienti ad ulteriore alto rischio, proporzionale al tempo totale di ischemia (Total Ischemic Burden).

A tale riguardo Nademanee e coll., hanno stabilito una relazione tra ischemia silente e probabilità di malattia plurivasale alla coronarografia; gli studi di Langer, Wilcox e Romeo, hanno ribadito inoltre l'importanza del Total Ischemic Burden.

Infatti, una durata di ischemia maggiore di 60 minuti nelle 24 ore evidenzia un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di eventi cardiaci intraospedalieri (67% vs 30%) che avrebbe per tale motivo già una indicazione alla coronarografia.

Questa durata correla perciò anche con la gravità angiografica delle lesioni coronariche sia dal punto di vista quantitativo (numero di vasi lesi) che qualitativo (lesioni prossimali e/o eccentriche, irregolari etc...), indicando soprattutto nei pazienti con ischemia silente una malattia coronarica più estesa e grave correlata alla fase di instabilità della malattia.

Una durata totale dell'ischemia maggiore di 60 minuti nelle 24 ore rivela dunque una coronaropatia più grave: circa il 90% di questi pazienti ha una malattia multivasale con il 27% di interessamento del tronco comune; una durata minore di 60 minuti indica invece malattia

multivasale nel 64% e del tronco comune nel 9% (Langer e coll.).

Studi recenti di Johnston e Gottlieb hanno evidenziato che l'ischemia silente è un marker di prognosi sfavorevole ad un mese nei pazienti con angina instabile in terapia medica massimale. Da qui l'importanza dell'esame Holter anche per valutare gli effetti della terapia medica nella C.I. silente indagata oggi con numerosi studi (ACIP, ASIS...).

La riduzione degli episodi di ischemia silente (e non) come numero, durata ed entità delle alterazioni elettrocardiografiche, indicherebbe una efficacia della terapia medica: in caso contrario si dovrebbero considerare altre terapie alternative (BAC, PTCA...).

Pozzati e coll. hanno per esempio evidenziato che nei pazienti con angina instabile trattati con terapia medica convenzionale più eparina ed ASA per tre giorni, la persistenza di ischemia miocardica silente e non all'ecg dinamico delle 24 ore indicava un rischio aggiuntivo intraospedaliero di eventi maggiori in circa il 60% dei casi e del 56% contro il 10% ad un anno di distanza nei pazienti senza episodi di AIMS all'esame Holter.

Concludendo dunque, l'importanza dell'esame Holter delle 24 ore nella diagnostica e nella terapia della C.I., soprattutto nella sua forma silente è valida tutt'ora, pur disponendo oggi di altre tecniche diagnostiche importanti (eco-stress, Tallio da sforzo...) soprattutto per la sua innocuità e per la sua completezza.

In questa come in altre indagini bisogna sempre tenere presente il contesto clinico del paziente e la necessaria complementarietà dell'Holter con gli altri esami cardiologici non invasivi.

È utile infatti nel seguire l'attività della malattia durante la normale attività quotidiana nel coronaropatico noto e nel quantificare la risposta agli interventi terapeutici medici e chirurgici.



BIBLIOGRAFIA CONSULTATA

Johnston et al., *Continuous monitoring in patients with unstable A.P. identification of high risk subgroup with severe C.A.D., variant angina and/or impaired prognosis*, Am. Heart J. 1982, 103: 4-12.

Gottlieb et al., *Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina*, N.E. ngl. J. Med. 1986, 314: 1214-1219.

Gottlieb e coll., *Silent ischemia predicts infarction and death during two years follow-up of unstable angina*, J. Am. Coll. Cardiol. 1987, 10: 756-760.

Nademanee et al., *Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina*, J. Am. Coll. Cardiol. 1987, 10: 1-19.

Langer e coll., *ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome*, J. Am. Coll. Cardiol. 1989, 13: 1495-1562.

Wilcox et al., *Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris*, Am. J. Cardiol. 1990, 65: 1313-1316.

Pozzati e coll., *Transient ischaemia refractory to conventional medical treatment in unstable angina: angiographic correlates and prognostic implications*, Eur. Heart J. 1992, 13: 360-365.

Romeo et al., *Unstable angina: role of silent ischemia and total ischemia time (silent plus painful ischemia) a 6 years follow-up*, J. Am. Coll. Cardiol. 1992, 19: 1173-1179.

Santoro e coll., *Angina instabile: significato prognostico dell'elettrocardiografia dinamica e dei test provocativi dopo stabilizzazione clinica*, in Rovelli F., *Cardiologia 1992*, Milano: Librex 1992, 315-324.

Andrews e coll., *Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication*, The angina and silent ischemia Study Group (ASIS) *Circulation* 1993, 88: 92-100.

DIAGNOSI DI ISCHEMIA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA CON TEST PROVOCATIVI

È

LIDIA BOCCARDI
PAOLO GIUSEPPE PINO

ormai noto come nella diagnosi di cardiopatia ischemica (CI) occorra spesso impiegare stimoli fisici o farmacologici che, creando uno squilibrio tra apporto e consumo di ossigeno miocardico, determinano ischemia; tale scopo si può ottenere attraverso due meccanismi: aumentando la richiesta di ossigeno (test da sforzo, pacing atriale, impiego di amine simpatico-mimetiche) o riducendone l'apporto per riduzione diretta del flusso coronarico (dipiridamolo, ergonovina, ecc.).

Le numerose metodiche diagnostiche oggi a disposizione del cardiologo, pongono sempre problemi di scelta.

L'ECG da sforzo rimane ancora oggi il test di primo impiego ed il più utile come prima indagine diagnostica strumentale in tutti i soggetti con sospetto clinico di cardiopatia ischemica, per cui tale metodica va utilizzata per prima.

Sono noti i limiti di tale test: la diagnosi di ischemia si basa sulla presenza di due marker, "dolore" e "modificazioni all'elettrocardiogramma", non sempre presenti in caso di attacco ischemico: è infatti ormai noto come il 60% degli episodi ischemici documentati all'Holter si manifesti senza dolore e che il 20% degli episodi ischemici documentati con metodiche di imaging (eco e/o scintigrafia) si manifestano senza dolore e manifestazioni elettrocardiografiche; inoltre, se non

"L'ecocardiografia bidimensionale è la metodica di elezione per lo studio del paziente ischemico per le sue caratteristiche ineguagliabili di basso costo, ripetibilità, non invasività e facilità di esecuzione anche in pazienti gravi."

vengono raggiunte la frequenza cardiaca massima teorica ed un doppio prodotto adeguato (donne, anziani, soggetti demotivati, ansiosi, soggetti con decondizionamento neuromuscolare), la sensibilità del test scende addirittura al 25%; in alcuni casi poi lo sforzo può non essere effettuabile per motivi fisici (soggetti con deficit muscolari, portatori di protesi d'anca, o di patologie varie: scheletriche, neurologiche, vascolari periferiche).

Il limite maggiore è comunque quello di fornire una informazione solo di tipo "temporale": il test identifica infatti il carico di lavoro ischemizzante e quindi il tempo necessario per raggiungere la soglia ischemica, ma non consente una localizzazione adeguata della sede e dell'entità dell'ischemia indotta.

Negli anni 80 pertanto l'ECG da sforzo è stato affiancato alla somministrazione di radioisotopi, capaci di fissarsi nel miocardio, e di fornire anche informazioni sulla estensione "spaziale" dell'evento ischemico provocato: la scintigrafia miocardica perfusionale, rappresentando con immagini visive l'estensione "geografica" del difetto ischemico nel miocardio, ha dominato la scena dei test di ischemia degli anni 80.

Le diagnosi sono divenute più accurate, ma a scapito di un notevole dispendio di risorse umane (contemporanea presen-

SERVIZIO DI VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL CARDIOPATICO OSPEDALE SAN CAMILLO, ROMA
PRIMARIO:
PROF. V. RULLI

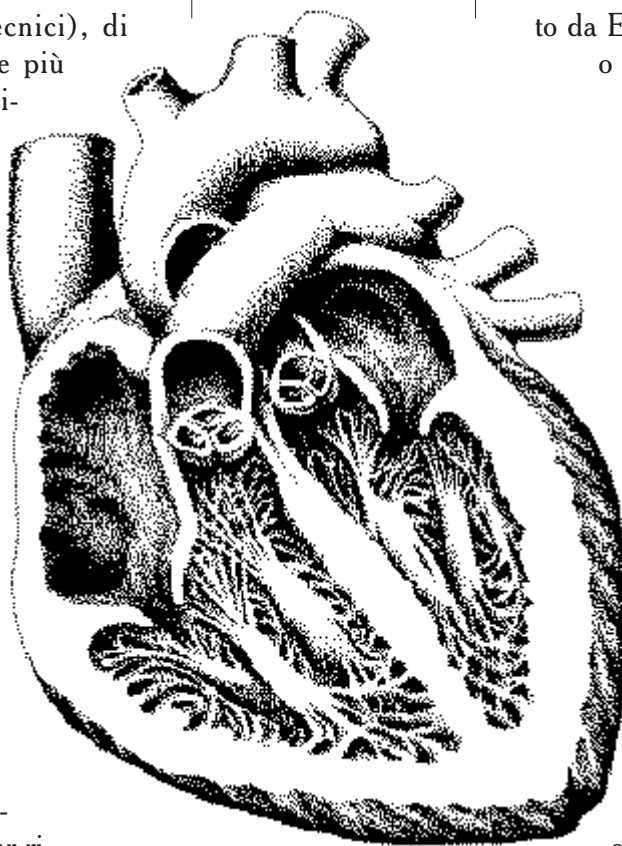
za di un cardiologo e di un medico nucleare e di almeno due tecnici), di mezzi (attrezzature sempre più sofisticate e costose, non disponibili in tutti i laboratori di diagnostica, nè in tutti gli ospedali) e di impiego di isotopi radioattivi. Purtroppo la scintigrafia miocardica non è ancora oggi un esame accessibile a tutti i centri diagnostici cardiologici.

■ PERCHÈ ECO-STRESS

La ricerca di una metodica di immagine ("imaging") affidabile che possa far rilevare prontamente le alterazioni indotte dall'evento ischemico fin dal loro esordio ha fatto fiorire numerosi lavori in letteratura e l'ecocardiografia bidimensionale è apparsa la metodica di elezione per lo studio del paziente ischemico, per la estesa porzione di miocardio visualizzabile, in tempo reale, e per le caratteristiche ineguagliabili da altre metodiche di "imaging": basso costo, scarso impiego di personale, ripetibilità, non invasività, e facilità di esecuzione anche durante la fase acuta, in pazienti gravi.

L'applicazione dell'ECO 2D alla diagnosi di ischemia indotta si basa quindi sul rilievo dell'alterazione meccanica del miocardio ventricolare indotta dall'ischemizzazione acuta, dato che la perfusione coronarica influenza direttamente la contrattilità della regione interessata.

La risposta più importante che può dare l'ECO 2D è di permettere di diagnosticare la presenza di un'area ischemi-



Sopra:
libera rappresentazione
della sezione anatomica
di un cuore.

ca in caso di dolore toracico accompagnato da ECG atipico o poco significativo, o anche in assenza di dolore (ischemia supersilente).

Nel 1985, grazie ad una brillante intuizione del Dr. Eugenio Picano, dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, è stata quindi utilizzata questa potenzialità dell'esame ECO durante test provocativi per evidenziare "un nuovo marker di ischemia", quello meccanico, più precoce e più affidabile rispetto alle alterazioni ECG-dolore: era nata l'ecocardiografia da stress. L'ecocardiografia da stress viene effettuata con qualsiasi tipo di stress, sia fisico (atrial pacing, sforzo, iperventilazione) che farmacologico (dipiridamolo, adenosina, dobutamina), e può essere praticata in tutti i soggetti, anche in precarie condizioni (infarto acuto, gravi deficit contrattile) ed in qualsiasi laboratorio.

■ CRITERI DI POSITIVITÀ DI UN ECO-STRESS

L'ischemia determina alterazioni della geometria del ventricolo sinistro, con alterazione della funzione regionale e globale.

Il marker più importante è rappresentato dalla comparsa di una anomalia della cinetica: il test viene definito positivo quando si manifesta **una nuova dis-sinergia regionale**; il tipo di risposta varia a seconda che si tratti di soggetti con normale cinetica a riposo o con cine-

tica già alterata (da pregresso o recente infarto).

La valutazione dell'entità di asinergia (ipo-; a-; dis-), del momento di comparsa (ischemia a bassa soglia, a soglia intermedia, ad alta soglia) e della durata, sono strettamente correlati con l'entità della stenosi coronarica, mentre l'estensione (numero di segmenti) con il tipo ed il numero è correlata con i vasi interessati.

L'Eco-stress ci offre quindi una risposta completa, integrando sia le informazioni di tipo "temporale" (tipiche del test ergometrico) del tempo di ischemia, che "spaziale" della sede ed entità del danno ischemico provocabile, tipico delle metodiche di medicina nucleare.

Nel caso in cui vi sia un'alterazione della cinetica già a riposo, la risposta al test è di diverso grado, e riflette il quadro coronarografico.

Il peggioramento dell'asinergia già presente in condizioni basali (es: da ipo ad acinesia) negli stessi segmenti viene definita OMOSEDE, indicativa di un miocardio ancora vitale ed a rischio di nuovi eventi ischemici nella stessa regione, dovuta ad alterazione del vaso coronarico che ha provocato la necrosi: sono le alterazioni che si riscontrano più frequentemente negli infarti trombolisati, in cui il vaso è pervio e presenta una stenosi residua significativa in grado di produrre ischemia.

L'estensione dell'asinergia ad un segmento limitrofo, tributario sempre dello stesso ramo coronarico (es. estensione dell'acinesia dalla porzione basale a quella media del setto interventricolare anteriore), viene definita ischemia OMOZONALE, ed è indicativa di una stenosi significativa a rischio nel vaso interessato.

L'ischemia che si manifesta con comparsa di nuove asinergie in territori diversi da quelli alterati di base e tributari di altri rami coronarici viene definita ETEROSEDE, ed è indicativa di malattia multi-vasale.

■ TEST FISICI

Diversi tipi di stress fisici sono stati proposti in associazione all'ecocardiografia bidimensionale: l'esercizio fisico, il pacing atriale, l'handgrip, il cold pressure test.

L'esercizio fisico, essendo il test più fisiologico, è stato considerato di prima scelta: alcuni centri cardiologici impiegano l'ecocardiografia da sforzo, che permette di aumentare la sensibilità del semplice test ergometrico valutato con ECG.

La difficoltà però di ottenere durante lo sforzo delle immagini ecocardiografiche di qualità sufficiente per la valutazione della cinetica parietale costituisce l'ostacolo principale alla diffusione della metodica, che in realtà ha una fattibilità inferiore a quella di altri test provocativi.

Nel 20% di casi la metodica non offre un sufficiente apporto diagnostico (immagini eco poco valutabili dopo sforzo, incapacità del paziente ad eseguire uno sforzo adeguato, ecc.) per cui è evidente che in una certa quota di soggetti con tale test soltanto non è agevole porre diagnosi di ischemia o escluderla con certezza.

Nel nostro centro effettuiamo l'ECO durante lo sforzo al cicloergometro in posizione seduta ed immediatamente alla fine dello sforzo, ed abbiamo migliorato la sensibilità dell'ECG soprattutto per quando riguarda la sede e l'entità dell'ischemia

■ TEST FARMACOLOGICI

Le difficoltà tecniche riscontrate nella esecuzione dell'eco da sforzo hanno spinto alla ricerca di "stressor" alternativi allo sforzo fisico, che potessero aumentare notevolmente la sensibilità nella diagnosi di ischemia senza perderne in specificità e predittività.

Per tale motivo sono stati introdotti i test farmacologici, che ormai in molti laboratori sono molto diffusi ed ampiamente utilizzati come valida alternativa a quello ergometrico.

I test più utilizzati pertanto al momento sono i test farmacologici, mediante l'impiego di dipiridamolo, o dobutamina, o altri farmaci.

Ma la scelta di quale farmaco utilizzare dipende sia da quali informazioni si vogliono avere, sia dalla familiarità con il farmaco stesso dell'équipe che esegue il test. Il farmaco che si utilizza deve avere un meccanismo di azione ben conosciuto al medico che pratica l'esame; in particolare ben noti devono essere gli effetti collaterali ed il modo di ovviare ad essi nel minor tempo possibile; meglio se è conosciuto e disponibile un antidoto efficace e rapido nel contrastarne gli effetti; e non ultimo, è necessario che il farmaco sia facilmente disponibile in tutti i centri, anche periferici, e che abbia un costo minimo o comunque ragionevole.

Diversi sono i farmaci utilizzati, con differente meccanismo d'azione sulla provocazione di ischemia: alcuni agiscono aumentando la richiesta di ossigeno (amine simpatico-mimetiche come dobutamina, arbutamina), altri riducendone l'apporto per riduzione diretta del flusso coronarico (dipiridamolo, ergonovina).

A - DIPIRIDAMOLO ED ADENOSIMILI

Il dipiridamolo è un farmaco utilizzato in clinica come anti-aggregante piastrinico. Il meccanismo di azione con cui agisce per produrre ischemia sarebbe quello di una inappropriata vasodilatazione: il farmaco produce una inibizione della adenosina-deaminasi con conseguente riduzione della captazione e della degradazione di adenosina endogena da parte dei globuli rossi e delle cellule endoteliali, che comporta un accumulo di adenosina, potente coronarodilatatore.

L'intensa vasodilatazione arteriolare dei vasi coronarici prodotta causa una maldistribuzione del flusso: l'aumento del flusso infatti è possibile nei territori forniti da coronarie sane e pertanto capaci di rispondere alla vasodilatazione, mentre non si produce nei territori di distribuzione dei vasi stenotici, perchè già massimamente dilatati ed incapaci di una ulteriore risposta. Questo effetto provoca una ischemia nei territori irrorati da coronarie stenotiche: il dipiridamolo non modifica il consumo di ossigeno miocardico, ma è in grado di ridurne l'apporto.

I meccanismi attraverso cui la vasodilatazione da dipiridamolo provoca ischemia miocardica nei soggetti con stenosi coronariche fisse e quindi angina stabile sono numerosi; tra questi ricordiamo che quello del furto orizzontale è il meccanismo più studiato e quello maggiormente chiamato in causa nella malattia multivasale.

Alcuni laboratori, soprattutto in USA, utilizzano invece del dipiridamolo l'adenosina, che avrebbe il vantaggio di avere una brevissima emivita (30 secondi), e di provocare una vasodilatazione ancora più potente e ripetibile del dipiridamolo; in Italia il farmaco non è disponibile, per cui non è di facile impiego in tutti i laboratori. I risultati sono paragonabili a quelli ottenibili con il dipiridamolo.

L'aminofillina antagonizza gli effetti del dipiridamolo tramite un blocco dei recettori dell'adenosina, il che produce un rapido effetto da "antidoto" che in genere risolve in pochi minuti l'attacco ischemico generato dal dipiridamolo.

Questa possibilità di antagonizzare rapidamente gli effetti del farmaco è molto importante in caso di ischemia indotta, e rende il test molto maneggevole e sicuro anche nei soggetti ad alto rischio (infarti acuti; malattie multivasali; stenosi coronariche >90%).

In genere la sola aminofillina è sufficiente per far regredire le manifestazioni

ischemiche ed il dolore; se ciò non avviene, occorre somministrare nitrati per via sublinguale.

Il test è relativamente semplice e può essere effettuato in tutti i laboratori che abbiano un ecocardiografo bidimensionale con video-tape, ed anche in pazienti ambulatoriali perchè è molto sicuro e maneggevole.

Picano, in una recente ricerca multicentrica italiana effettuata presso tutti i laboratori di ecocardiografia che effettuano questo test e che partecipano all'EPIC (Echo Persantine Italian Cooperative Study), su 6077 test ad alta dose non ha documentato nessun caso di morte, infarto, broncospasmo acuto, con un totale di 0.08% di complicanze maggiori.

In una casistica esaminata di oltre 750 test effettuati al San Camillo, di cui 450 in soggetti con pregresso infarto e 250 in fase precoce (entro 7-10gg dall'esordio dell'IMA) non abbiamo avuto complicanze maggiori, ma solo effetti collaterali minori (cefalea 7.4%; dispnea 2%; ipotensione 0.6%).

B - DOBUTAMINA ED ADENOSIMILI

La dobutamina è un farmaco dotato di azione inotropica positiva mediata dalla stimolazione dei betarecettori: il suo impiego è stato proposto come valido sostituto del test ergometrico poichè è in grado di aumentare il lavoro del cuore e quindi il consumo di ossigeno miocardico.

Essa produce infatti un incremento della frequenza cardiaca (nel 10% dei soggetti >30 bpm) e della pressione arteriosa, particolarmente quella sistolica (il 7% dei soggetti presenta incrementi della PA >50 mmHg).

A bassa dose (5-10 mcg/Kg/min) prevale l'effetto inotropo: Piérard ha dimostrato con studi emodinamici che si produce un aumento dello stroke volume fino al 38%, e con l'ecocardiogramma si evidenzia un in-

cremento della contrattilità e dell'ispessimento sistolico delle pareti esenti da insulti ischemici o sede di miocardio vitale.

Ad alta dose (fino a 40mg/Kg/min) il farmaco produce aumento del doppio prodotto e quindi scatena un attacco ischemico con lo stesso meccanismo di un test ergometrico.

■ UTILITÀ CLINICA DEI TEST FARMACOLOGICI NELLA INDUZIONE DI ISCHEMIA

Lo sviluppo di studi multicentrici, (EPIC, EDIC, EPICS, EDICS, RITED) nazionali ed internazionali patrocinati dallo stesso Picano, hanno fatto crescere rapidamente l'ECO-STRESS, che ha dimostrato avere elevata fattibilità in tutti i soggetti (oltre 90%), ottima sicurezza, elevata sensibilità, specificità nella identificazione della coronaropatia, e predittività nei confronti di eventi cardiaci, tanto che la ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS da ultima nata è divenuta la metodica centrale attorno cui ruota la diagnostica degli anni '90 della cardiopatia ischemica, la valutazione prognostica del post-infarto e delle metodiche di rivascolarizzazione.

La sensibilità del test nell'identificare la coronaropatia è del 75% ed è predittiva di malattia multivasale: la specificità è elevata (96%) ed è maggiore per i soggetti con malattia multivasale e cinetica a riposo normale.

Il test si è rivelato altamente predittivo di nuovi eventi coronarici: studi di follow-up in soggetti con cardiopatia ischemica hanno documentato che un test positivo a bassa soglia identifica soggetti "ad alto rischio" di nuovi eventi; la predittività dell'ECO-dipiridamolo inoltre risulta essere superiore anche a quella del test da sforzo, alla frazione di eiezione ventricolare sinistra ed alla coronarografia.

Le curve di sopravvivenza a distanza di 36 mesi nel gruppo di soggetti negativi al dipiridamolo è del 92%; e raggiunge il 67.6% nei soggetti positivi ad alta soglia ed il 50% nei positivi a bassa soglia.

La sensibilità del test nell'identificare la presenza di coronaropatia è simile a quella del test ergometrico (67 vs 59%) e non vi è differenza nel numero dei vasi interessati (1, 2, o 3). La specificità è notevolmente più elevata (96% vs 59%).

L'esatta identificazione della sede dell'ischemia ha una importanza fondamentale, poichè vi è una stretta correlazione tra segmentazione delle pareti miocardiche e distribuzione coronarica, per cui *la sede dell'ischemia* dà una buona indicazione relativamente alla sede *della lesione coronarica*: questo assume particolare rilievo clinico.

Nella nostra esperienza il confronto tra eco-stress e coronarografia evidenzia che:

- le dissinergie dell'apice, della parete anteriore e del SIV anteriore, sono indicativi di malattia della discendente anteriore;
 - le dissinergie della parete inferiore, del setto posteriore e del ventricolo destro, sono legate ad alterazioni della coronaria destra;
 - le alterazioni della parete laterale sono dovute ad alterazioni della circonflessa.
- Il test si è rivelato altamente predittivo di nuovi eventi coronarici: studi di follow-up in soggetti con cardiopatia ischemica hanno documentato che un test positivo a bassa soglia identifica soggetti "ad alto rischio" di nuovi eventi; la predittività dell'ECO-dipiridamolo inoltre risulta essere superiore anche a quella del test da sforzo, alla frazione di eiezione ventricolare sinistra ed alla coronarografia.

Le curve di sopravvivenza elaborate a distanza di 36 mesi nel gruppo di soggetti negativi al dipiridamolo è del 92%; raggiunge il 67.6% nei soggetti positivi ad alta soglia ed il 50% nei positivi a bassa soglia.

Particolarmente importante è il contributo che l'eco-stress fornisce nei soggetti

con infarto non complicato, soprattutto in questa epoca di trombolisi.

Vari gruppi di studio, tra cui anche il nostro, effettuano eco-stress nella fase precoce dell'infarto (entro la 5^a giornata) allo scopo di verificare la eventuale presenza di ischemia residua, e quindi di identificare la zona di miocardio a rischio ed ipotizzare la presenza di una coronaropatia emodinamicamente significativa (>70%) e quindi rivascolarizzabile.

Nella nostra esperienza l'eco-stress è, nella fase acuta dell'infarto, l'unico test di ischemia facilmente attuabile, ed i nostri dati dimostrano una sensibilità del test nell'individuare la malattia monovasale del 75% e una specificità del 97%.

La comparsa di dissinergie eterozonali è altamente predittivo di malattia multivasale; l'ischemia a bassa dose (tempo di ischemia < 8 minuti) è correlato con l'entità della stenosi coronarica (forme subocclusive).

Molto elevato è, nella nostra esperienza, il valore predittivo del test verso eventi cardiaci nel follow-up (97%) e permette di identificare tutti i soggetti che hanno eventi maggiori durante la degenza e a distanza: vari lavori in letteratura hanno confermato i nostri dati, per cui oggi l'eco-stress è comunemente impiegato nella diagnosi precoce dei soggetti a rischio anche asintomatici in UTIC, ed un test negativo permette una dimissione precoce; il punteggio di cinetica regionale dopo dipiridamolo è nello studio multicentrico di Picano su 925 pazienti la variabile più predittiva correlata con la sopravvivenza a distanza, seguita dal tempo al dipiridamolo e a notevole distanza dalle modificazioni ECG e dalla clinica.

Molto utile si è rivelato il test nelle indicazioni all'angioplastica coronarica: in caso di stenosi coronarica nota la presenza di ischemia evocabile dà indicazione alla rivascolarizzazione; nel follow-up il test viene praticato per evidenziare precocemente la restenosi anche quando non si siano manifestati sintomi.



■ INDICAZIONI ALL'ECO-STRESS

Le INDICAZIONI all'ecocardiografia da stress nella diagnosi di ischemia inducibile possono quindi essere riassunte in:

- 1} Soggetti con sintomatologia indicativa di angina tipica da sforzo e ECG da sforzo controindicato o non effettuabile per varie patologie (scheletriche, vascolari, ecc).
- 2} Soggetti con ECG da sforzo non attendibile (donne, ipertesi, alterazioni della ripolarizzazione da farmaci).
- 3} Soggetti con cardiopatia ischemica accertata in cui occorre una esatta definizione della sede e dell'estensione dell'area ischemica indotta (soprattutto nella stratificazione prognostica del post-infarto).
- 4} Soggetti con accertata coronaropatia nei quali occorre prendere una decisione terapeutica (angioplastica, by-pass).
- 5} Soggetti in cui bisogna valutare gli effetti a breve e lungo termine di particolari procedure terapeutiche adottate (PTCA; BPAC).

Nella stratificazione prognostica del post-infarto il test si pone sicuramente al primo posto per la valutazione dell'ischemia residua e quindi degli altri eventuali esami da effettuare.

Si può quindi ricavare un algoritmo diagnostico da seguire nell'iter di un soggetto con sospetto di cardiopatia ischemica:

TE massimale negativo



nessun esame; follow-up

TE positivo a basso carico



coronarografia

TE dubbio o TE positivo ad alto carico o in pregresso IM o PTCA



ECO-STRESS VALUTATIVO per prendere decisioni di effettuare coronarografia o ulteriori variazioni terapeutiche

Nell'infarto: eco-stress precoce per programmare la dimissione o approfondimenti diagnostici pre-dimissione.

Nella valutazione post-BPAC, post-PTCA: ECG da sforzo ed eco-stress in caso di ECG submassimale positivo o dubbio massimale.

■ CONTROINDICAZIONI

In teoria non esistono controindicazioni all'impiego dell'eco-stress; le uniche controindicazioni sono quelle relative ai farmaci impiegati.

L'unica vera controindicazione è che il paziente sia sotto trattamento farmacologico con nitrati, Ca-antagonisti o altri che impediscono lo sviluppo del meccanismo di azione e quindi mascherino la diagnosi: occorre sospendere i farmaci coronaroattivi **almeno 48 ore prima del test.**

Un problema a parte è quello dell'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti: essi devono essere sospesi almeno 5 giorni prima.

Bisogna poi ricordare che il dipiridamolo può indurre una broncocostrizione mediata dall'adenosina, per cui il test è controindicato nei soggetti con asma bronchiale, nei quali è possibile utilizzare la dobutamina.

È anche importante che il test venga effettuato al mattino, e con il paziente digiuno perchè può stimolare il vomito per effetto diretto sulla mucosa gastrica, e senza aver assunto caffè, the o cioccolata, o comunque sostanze simil-aminofillina che possano antagonizzare e quindi annullare l'effetto del farmaco.

La dobutamina ed i farmaci beta-stimolanti producono invece un aumento della pressione arteriosa importante ed hanno potere aritmogeno, per cui sono controindicati nelle gravi ipertensioni mal controllate dalla terapia e nei soggetti a rischio aritmico o che abbiano nell'anamnesi documentati episodi di aritmie ipercinetiche.

INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E COMPLICAZIONI DELL'ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGEA

L'

PAOLO GIUSEPPE PINO
LIDIA BOCCARDI

ecocardiografia transesofagea (ETE) è una metodica relativamente recente che si basa sull'introduzione nell'esofago di un gastroscopio opportunamente modificato e munito di una sonda ad ultrasuoni. Considerando i rapporti tra esofago e strutture cardiovascolari è chiaro come la visualizzazione dell'apparato cardiovascolare avvenga attraverso una "finestra ecocardiografica" privilegiata; la penetrazione degli ultrasuoni non è infatti ostacolata dalla parete toracica e dal parenchima polmonare, come avviene invece nell'approccio ecocardiografico transtoracico (ETT).

Le prime segnalazioni di immagini ottenute con ETE risalgono alla fine degli anni '70, ma per le caratteristiche tecniche del trasduttore (dimensioni, rilevamento delle sole immagini monodimensionali) i risultati delle informazioni non erano tali da consentire un uso clinico della metodica. La evoluzione della tecnologia ha permesso però negli ultimi anni la realizzazione di trasduttori di piccole dimensioni capaci non solo di fornire immagini monodimensionali, ma anche di elaborare il segnale Doppler nelle varie forme (Doppler ad onda pulsata, ad onda continua e color Doppler).

Ulteriori perfezionamenti tecnologici hanno consentito di costruire sonde con cristalli ruotabili per cui attualmente alle sonde che permettono di ottenere una

"L'ETE, a partire dalla fine degli anni '80, si è diffusa ed affermata in molti laboratori di ecocardiografia e, di conseguenza, le indicazioni alla esecuzione dell'esame sono state nel tempo modificate ed ampliate".

immagine ecocardiografica su un unico piano di scansione (sonda monoplana) si affiancano sonde che permettono scansioni tra 0° e 180° (sonda multiplana).

L'ETE, a partire dalla fine degli anni '80, si è perciò rapidamente diffusa ed affermata in molti Laboratori di Ecocardiografia e di conseguenza le indicazioni alla esecuzione dell'esame sono state nel tempo modificate ed ampliate. D'altra parte, mentre inizialmente l'esecuzione di un esame ETE prevedeva che il paziente fosse ricoverato, i Centri con esperienza provata eseguono l'esame anche su pazienti ambulatoriali.

■ INDICAZIONI

Prima di eseguire un esame ETE è sempre opportuno effettuare un esame ETT accurato. In molti casi una diagnosi ecocardiografica completa è possibile con il solo ETT; in altri casi l'ETE aumenta l'accuratezza diagnostica dell'ETT e solo in un limitato numero di patologie l'ETE svolge un ruolo diagnostico dominante.

Indipendentemente dalla patologia di base, l'esecuzione all'esame ETE trova indicazione qualora a fronte di un esame ETT tecnicamente difficile (elevata impedenza acustica nei pazienti con bronchite cronica ostruttiva ed enfisema,

SERVIZIO DI
VALUTAZIONE
FUNZIONALE DEL
CARDIOPATICO
OSPEDALE
SAN CAMILLO, ROMA
PRIMARIO:
PROF. V. RULLI

deformazione toracica etc.) le informazioni ecocardiografiche siano importanti per la gestione clinica del paziente.

Consideriamo le indicazioni ad eseguire un esame ETE suddividendole per patologia.

■ PATOLOGIA DEL VASO AORTICO (DISSEZIONE, ANEURISMI)

L'ETE ha assunto un ruolo primario nella diagnosi di dissezione aortica, avendo una sensibilità ed una specificità elevatissime (circa il 100%).

Oltre ad accertarne la presenza, l'ETE permette di definire alcune caratteristiche anatomo-funzionali della dissezione; la possibilità di studiare, oltre l'aorta ascendente, anche l'arco aortico ed il tratto toracico dell'aorta discendente, consente infatti di seguire il decorso dell'intima lacerata e quindi di distinguere i diversi tipi di dissezione. Il Color Doppler fornisce inoltre informazioni sul flusso nel vero e nel falso lume nonché sulla eventuale insufficienza aortica associata.

Queste informazioni sono importanti per l'indicazione chirurgica e possono giustificare l'intervento in assenza di ulteriori procedure diagnostiche (aortografia, Angio TAC). A tale proposito vale la pena di sottolineare come l'accuratezza diagnostica dell'ETE sia sovrapponibile o, secondo alcuni Autori, addirittura superiore a quella dell'aortografia. In uno studio multicentrico Europeo, Erbel ha riportato una sensibilità dell'aortografia pari all'88%. Anche se in questo studio non è stata svolta una ricerca sistematica sui falsi negativi, è probabile che la trombosi del falso lume o un'ampia breccia intimale con flusso ugualmente distribuito nel vero e nel falso lume possa spiegare la negatività dell'aortografia.

Sempre nello stesso studio la sensibilità dell'ETE è stata valutata nel 99%: un

unico falso negativo in un caso di dissezione del II tipo. Altri Autori hanno riportato una sensibilità simile (97%) ed hanno giustificato i falsi negativi con le caratteristiche anatomiche e la sede della dissezione localizzata nel margine interno dell'aorta ascendente in prossimità dell'arco: tale zona è mal esplorata dall'ETE (anche multiplana) per l'interferenza dell'area tracheale.

■ RICERCA DI FOCOLAI EMBOLIGENI SISTEMICI

In presenza di embolie periferiche o cerebrali a genesi incerta, l'ETE consente di identificare nel cuore la fonte emboligena o di escludere che l'embolia abbia avuto una genesi cardiaca. È stata proposta una suddivisione delle cardiopatie a seconda del meccanismo con il quale embolizzano: meccanismo diretto (endocarditi, mixomi, aterosclerosi aortica); indiretto (infarto miocardico, cardiomiopatie dilatative, valvulopatie mitro-aortiche, protesi valvolari, fibrillazione atriale); non definito (prolasso mitralico, aneurisma del setto interatriale, forame ovale pervio, ecocontrasto spontaneo, calcificazione dell'anello mitralico).

Interessante il contributo ETE agli eventi che interessano la cavità atriale sinistra, studiata al meglio con ETE multiplana che permette l'esplorazione minuziosa dell'auricola, sede prediletta dei trombi. Particolare attenzione hanno destato negli ultimi anni alcune condizioni patologiche ben studiabili con l'ETE.

L'effetto ecocontrastografico spontaneo (ECS) è caratterizzato dalla formazione in atrio sinistro di vortici fluttuanti simili a volute di fumo. L'ECS è causato da microaggregati tra globuli rossi e macromolecole (fibrinogeno); le piastrine non sono coinvolte nel fenomeno. L'ematocrito, il fibrinogeno ed il rallentamento del flusso intra-atriale determinano la formazione di ECS.

L'interesse per l'ECS è legato al fatto che questo rappresenta un fattore predittivo indipendente di trombosi atriale e di embolia. Frequentemente l'ECS si trova associato a formazioni trombotiche intra atriali.

Alcuni AA ritengono inoltre che nei pazienti candidati alla cardioversione l'ECS possa essere predittivo di embolie in quanto la temporanea dissociazione elettromeccanica (stordimento atriale) può favorire la formazione di trombi post cardioversione elettrica o farmacologica.

Sono stati inoltre evidenziati alcuni aspetti che identificano l'auricola a rischio: le dimensioni e il flusso auricolare. Esistono alcune condizioni patologiche che causano un'alterazione dello svuotamento auricolare in atrio sinistro e che determinano l'ingrandimento dell'auricola e basse velocità di svuotamento: tali modificazioni anatomofunzionali sembrano rivestire un ruolo importante nella formazione di ECS o di trombi nell'auricola.

Negli ultimi anni è stato dimostrato che nei pazienti con aneurisma del setto interatriale l'incidenza di episodi embolici sistemici o cerebrali è elevata.

L'ETE permette lo studio accurato del setto interatriale ed in particolare della regione della fossa ovale che può presentarsi aneurismatica (non necessariamente cribrata e perforata per cui non si crea uno shunt) e favorire così la formazione di microaggregati o piccoli trombi. Tale patologia può sfuggire allo studio ETT.

La patologia malformativa mitralica (ridondanza dei lembi con formazione di vere e proprie sacche nelle quali il flusso di sangue è rallentato), la patologia aterosclerotica del vaso aortico (placche aterosclerotiche, depositi trombotici) possono orientare su una genesi cardiaca dell'evento embolico e guidare una opportuna terapia.

■ MASSE CARDIACHE

Abbiamo già considerato il contributo ETE nello studio dei trombi atriali ed in particolare di quelli formati nell'auricola.

Quando le masse sono localizzate nella cavità atriale di sinistra (sia masse aderenti alle pareti ed aggettanti nella cavità, sia masse prolassanti in ventricolo sinistro attraverso l'ostio mitralico) o nella cavità ventricolare sinistra l'esame ETT permette una buona definizione diagnostica e l'esame ETE offre solamente informazioni accessorie.

L'ETE ha invece un ruolo diagnostico decisivo nello studio delle masse localizzate nelle sezioni di destra. In particolare nei tumori dell'atrio destro permette di valutare al meglio i rapporti tra massa e vena cava superiore (eventualmente associando uno studio ecocontrastografico) e distinguere i tumori primitivi da quelli diffusi attraverso la vena (ricordiamo che in caso di massa intra atriale destra, è obbligatorio anche lo studio della vena cava inferiore che è ben esplorata con ETT dalla finestra sottocostale).

Con l'ETE, per le caratteristiche di alta frequenza della sonda, sono ben definiti i rapporti con le pareti atriali e/o con il setto interatriale (infiltrazione delle pareti) e le caratteristiche della superficie libera della massa che possono orientare, anche se grossolanamente, verso una trombosi o una massa neoplastica.

L'ETE può offrire un contributo prezioso anche nello studio delle trombosi con diffusione verso l'efflusso destro, il tronco ed i rami dell'arteria polmonare ben esplorati con sonda multiplana.

■ MALFUNZIONE DELLE PROTESI INTRACARDIACHE

L'ETE è limitata essenzialmente allo studio delle protesi meccaniche in sede mi-

tralica. Infatti mentre le protesi biologiche sono ben studiate con l'ETT, quelle meccaniche, per gli intensi fenomeni di riverbero, possono dare origine ad immagini ambigue e dubbie per malfunzione. In particolare il versante atriale della protesi, che risulta mal definito con l'ETT, si esplora al meglio con l'ETE: ed è proprio su tale versante che si sviluppa il tessuto di crescita (tissue overgrowth) ed è più probabile che si formino delle trombosi.

È inoltre possibile seguire con nitidezza il movimento dell'elemento mobile o degli elementi mobili e studiare i flussi del versante atriale.

Meno bene esplorabili i flussi del versante ventricolare per l'effetto di mascheramento sul segnale Doppler da parte delle strutture protesiche di supporto e degli elementi mobili (fenomeno del flow mask).

Sebbene le protesi biologiche siano ben esplorabili con l'ETT, alcuni aspetti particolari (vegetazioni endocarditiche prolapsanti, piccole lacerazioni del lembo con "cappottamento" parziale, trombosi perianulari) sono ben documentati con l'esame ETE.

Anche se l'ETE può trovare indicazione nello studio dei trombi o delle vegetazioni endocarditiche localizzate sul versante vasale aortico, le protesi aortiche in genere sono mal esplorabili.

■ DISTACCO DELLE PROTESI INTRACARDIACHE

Lo studio ETE è limitato essenzialmente allo studio delle protesi mitraliche, sia biologiche che mitraliche. È ben definita la sede del rigurgito per cui è agevole distinguere tra un rigurgito intra-protesico ed un rigurgito para-protesico.

Il primo è causato dalla malfunzione della protesi biologica (per calcificazione, lacerazione o perforazione dei lembi) o dal flusso da lavaggio delle protesi meccaniche (ed in tal caso si tratta di un flusso non pa-

tologico). Il secondo trova la sua spiegazione nel distacco più o meno parziale della protesi.

■ ENDOCARDITI INFETTIVE

Le caratteristiche della sonda (solitamente 5 MHz contro i 2,5 - 3,5 MHz delle sonde transtoraciche) nonché la finestra privilegiata permettono il riconoscimento delle vegetazioni anche quando siano ancora di piccole dimensioni (circa 1 mm) o quando siano localizzate in regioni o strutture mal esplorabili con l'ETT (versante atriale delle protesi mitraliche; versante vasale delle protesi aortiche; strutture cardiache sottoposte ad interventi di chirurgia riparativa come "cleft" della mitrale suturato).

Oltre al riconoscimento della vegetazione, l'ETE permette l'identificazione di eventuali complicanze (rottura di corde tendinee, lacerazione del lembo, ascessi paravalvolari, aneurisma micotico).

■ DEFINIZIONE MORFOFUNZIONALE DEI VIZI VALVOLARI

La definizione morfofunzionale dei vizi valvolari è solitamente completa con un buon esame ETT e raramente si pone l'indicazione ad eseguire un esame ETE. Vi sono alcune eccezioni.

La patologia malformativa mitralica (sovraabbondanza dei lembi, corde tendinee allungate, dilatazione dell'anello valvolare, prolasso dei lembi) può complicarsi con la rottura delle corde tendinee.

Quando vi sia il sospetto clinico che l'insufficienza mitralica sia causata dalla discontinuità dell'apparato valvolare, la definizione morfofunzionale del rigurgito (a cui contribuisce il Color Doppler che mostra la direzione del jet rigurgitante) è importante sia per l'indicazione chirurgica sia per il tipo di intervento (conservativo o sostitutivo): l'esame ETE offre un contribu-

to insostituibile nello studio dei lembi ed in particolare delle corde tendinee a tal punto da poter individuare anche la rottura di gruppi limitati di corde.

L'ETE è meno utile nel discriminare tra un lembo mixomatoso ed una vegetazione endocarditica sovrapposta ad un lembo malformato.

Per i vizi aortici l'ETE ha un valore limitato. Può trovare un impiego nello studio della bicuspidia aortica e negli ostacoli all'efflusso a più sedi (identificazione di una membrana sottoalvolare aortica).

■ CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO

I difetti del setto interatriale sono solitamente diagnosticati con l'esame ETT.

L'ETE può fornire un contributo diagnostico decisivo nei pazienti in cui il sovraccarico di volume del ventricolo destro non trovi una spiegazione in una pervietà del setto interatriale o in una insufficienza tricuspide emodinamicamente importanti.

In questi casi va ricercato un difetto del tipo seno venoso che è identificabile con sicurezza solo con l'esame ETE.

Per l'ostium secundum e l'ostium primum, come per l'aneurisma del setto interatriale cribrato, l'esame ETE offre solo un contributo di precisazione diagnostica.

I difetti del setto interventricolare non costituiscono una indicazione allo studio ETE. Nelle forme in cui il difetto si associa ad un ostacolo all'efflusso destro (sia sottoalvolare che valvolare) le scansioni con sonda multiplana possono contribuire alla migliore definizione delle due patologie.

■ CARDIOPATIA ISCHEMICA

Attualmente l'ETE trova indicazione perlopiù nelle terapie intensive in quanto, a meno che non vi siano problemi specifici, nelle varie espressioni cliniche della cardio-

patia ischemica lo studio ETT (sia di base che con stress) permette un ottimo inquadramento diagnostico morfofunzionale.

Nell'UTIC i pazienti sono spesso in condizioni critiche per cui l'ETT può fornire immagini di cattiva qualità tali da non permettere una diagnosi accurata. L'ETE, permettendo invece di ottenere buone immagini anche nei pazienti in stato di shock, consente la visualizzazione della rottura del setto interventricolare, della disfunzione o rottura del muscolo papillare, della formazione dello pseudoaneurisma, della estensione della zona infartuale, del coinvolgimento del ventricolo destro.

A tutt'oggi non ci sono indicazioni precise allo studio ETE delle coronarie né all'uso dell'ETE durante stress (Ecdobutamina, Ecodipiridamolo) anche se le segnalazioni dell'utilizzo in tal senso giungono sempre più numerose da vari Centri.

■ L'ETE IN CAMERA OPERATORIA

L'ETE è utilizzato anche in camera operatoria cardiocirurgica e le indicazioni sono state notevolmente ampliate: attualmente per alcuni interventi i cardiocirurghi basano molte decisioni sui dati ricavati da questo esame.

Nella chirurgia delle coronarie l'ETE ha sostituito l'ecocardiografia epicardica. Dopo bypass aorto coronarico viene studiata la cinesi parietale sia di base che durante infusione di dobutamina a basse dosi: è possibile distinguere così l'acinesia del miocardio "Stordito" (stunned) da quella provocata da ipoperfusione per l'errato innesto del bypass.

Nella chirurgia riparativa dei vizi valvolari l'ETE è insostituibile nel verificare l'adeguatezza degli interventi conservativi sulle valvole atrio-ventricolari (plastica della mitrale, commissurotomia) o degli interventi in alcune cardiopatie congenite

(chiusura di pervietà settale atriale ed interventricolare). L'ETE è stata utilizzata anche nella valutazione degli interventi di miotomia-miectomia nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Un ruolo a parte riveste l'uso dell'ETE nella sala di emodinamica per verificare il successo di interventi di valvuloplastica percutanea (stenosi mitralica).

■ CONTROINDICAZIONI

Il paziente va informato sul tipo di procedura alla quale verrà sottoposto, sugli eventuali rischi e dovrà dare il consenso informato.

L'ETE sarà controindicato nei pazienti nei quali è controindicata l'intubazione esofagea.

L'anamnesi dovrà essere particolarmente accurata per quanto riguarda la patologia dell'apparato gastroenterico.

Nel caso in cui la storia clinica indirizzi verso una patologia di tale apparato ed in particolare quando si sospetti l'interessamento dell'esofago, sarà opportuno richiedere una consulenza gastroenterologica ed un esofagogramma con bario.

Nei pazienti con cirrosi epatica, l'introduzione e l'avanzamento della sonda può rompere eventuali varici ed esitare in una emorragia massiva. È da ricordare che le varici si formano prevalentemente nella porzione inferiore dell'esofago e che l'apice della sonda viene fatto progredire fino a questo livello per poter esplorare le strutture cardiache.

Nei pazienti con varici esofagee è perciò controindicato l'ETE oppure va eseguito con molta cautela limitando la progressione della sonda alla porzione media dell'esofago.

Un'altra patologia che controindica l'ETE è la diverticolosi esofagea: il diverticolo può costituire una falsa strada e la sonda può forzare la parete fino alla rottura dell'esofago.

Nei pazienti con una storia di esofagite o di ulcera gastrica l'ETE deve essere eseguito con molta cautela e va evitato se le malattie sono in fase attiva. Cautela anche nei pazienti gastrectomizzati e nei pazienti con ernia iatale.

Alcuni AA controindicano l'ETE nei pazienti con ernia discale cervicale (la sonda può causare la compressione della parete faringea). Non costituiscono invece una controindicazione le malattie infettive, ma la massima attenzione dovrebbe essere posta nell'evitare la possibile trasmissione degli agenti patogeni tra pazienti via sonda (la quale va accuratamente sterilizzata).

■ COMPLICAZIONI

Prima di parlare delle complicazioni occorre precisare che il cardiologo, per essere in grado di eseguire un esame ETE, deve effettuare un opportuno tirocinio. Infatti in una fase preliminare il cardiologo impara ad introdurre il gastroscopio sotto la guida di un gastroenterologo esperto in endoscopia o sotto la guida di un altro cardiologo che abbia una lunga pratica di ETE.

La Mayo Clinic raccomanda almeno quaranta esami ETE tutoriali. Secondo la nostra esperienza bastano venti ETE tutoriali per acquisire una buona mano nella introduzione della sonda.

Ma non basta saper introdurre la sonda. È necessaria l'esatta conoscenza dell'anatomia cardiovascolare per poter interpretare le immagini ottenute con ETE (immagini talvolta completamente diverse da quelle ottenute con ETT) ed eventualmente eseguire delle proiezioni diverse da quelle tradizionali.

Dopo un adeguato tirocinio l'esame ETE può essere effettuato con sicurezza, senza complicanze e con attendibilità. La complicanza più grave è la perforazione esofagea (vedi controindicazioni).

In uno studio multicentrico pubblicato nel 1991 era riportata una letalità (su oltre



diecimila esami) dello 0,01% (perforazione dell'esofago infiltrato da un carcinoma bronchiale).

Particolare attenzione va posta nei pazienti con storia di aritmie ventricolari maligne. È stato segnalato un arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare in un paziente con cardiopatia ischemica, pregresso infarto ed aritmia extrasistolica in trattamento cronico. L'arresto è stato risolto con cardioversione elettrica.

Non vi sono comunque indicazioni al pretrattamento aritmico nei pazienti a rischio; sarà però opportuno eseguire l'ETE in ambienti dotati di defibrillatore elettrico e carrel-

lo per la rianimazione. Sono state descritte altre aritmie (tachicardia ventricolare, tachicardia parossistica sopraventricolare, flutter atriale) solitamente a risoluzione spontanea.

Una nostra paziente con fibrillazione atriale cronica a bassa frequenza e pace-maker, durante l'introduzione della sonda ebbe una asistolia (che svelò la malfunzione del pace-maker) regredita spontaneamente una volta che la sonda fu introdotta completamente.

In conclusione l'ETE può essere considerato un esame sicuro ed associato ad una bassa incidenza di complicanze (raramente gravi).

BIBLIOGRAFIA CONSULTATA



Daniel W.G., Erbel R., Kasper W., *Safety of transesophageal Echocardiography. A multicenter survey of 10.419 examinations*, Circulation 1993, 83:817-821.

Feigenbaum H., *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia, Lea e Febiger, 1994.

Gambelli G., Amici E., Natale E., *Ecocardiografia transesofagea*, Roma, Pensiero Scientifico Editore, 1991.

Khanderia B.K., *The transesophageal examination: is it safe?*, Echocardiography, 1994, 2:55-63.

Missri J., *Ecocardiografia transesofagea*, Salerno, Momento Medico, 1994.

Nicolosi G.L., Bisignani G., *Ecocardiografia transesofagea*, Padova, Piccin Nuova Libreria, 1995.

Oka Y., Goldiner P.L., *Transesophageal Echocardiography*, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992.

Pearlman A.S., Gardin J.M., Martin R.P., *Guidelines for physician training in transesophageal echocardiography: recommendations of the American Society of Echocardiography Committee*, J. Am. Soc. Echocardiography, 1992, 5:187-194.

IL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE E IL RUOLO DEGLI ACE-INIBITORI

L

FRANCESCO RULLI

La storia degli Ace-inibitori nel trattamento dello scompenso cardiaco comincia verso la fine degli anni Settanta, quando alcuni ricercatori scoprono che l'angiotensina II aggrava le anomalie emodinamiche dello scompenso cardiaco e che gli Ace-inibitori si dimostrano in grado di produrre importanti modificazioni sulla performance ventricolare.

Durante l'ultimo decennio quindi, si è chiaramente acquisito il concetto che i pazienti infartuati con disfunzione ventricolare sinistra, presenti o meno i segni di scompenso cardiocircolatorio, sono gravati da una prognosi assolutamente infausta sia per morte cardiaca che per maggiore incidenza successiva di insufficienza ventricolare sinistra.

■ IL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE

Gli Ace-inibitori possono prevenire le conseguenze deleterie dell'infarto miocardico acuto ostacolando il processo di rimodellamento ventricolare e l'attivazione neuro-ormonale.

Dagli studi in vivo su modello animale abbiamo appreso che il processo fisiopatologico del rimodellamento dopo infarto coinvolge l'alterazione contrattile della cellula miocardica; lo stiramento e la riorganizzazione dei miocardiociti nell'area ischemica provoca una alterazione della contrattilità del segmento colpito in senso

“Diversi studi su modello animale, oltre che nell'uomo, hanno dimostrato che gli Ace-inibitori possono prevenire o, in ultima analisi, attenuare la dilatazione ed il rimodellamento conseguente alla disfunzione ventricolare da infarto miocardico.”

dissinergico con conseguente riduzione globale della funzione ventricolare.

L'espansione dell'area infartuata e l'acuta, iniziale ipertrofia - risposta acuta e fisiologica delle cellule circostanti la zona colpita da insulto ischemico - dell'area non colpita, provocano una alterazione della geometria della camera ventricolare con conseguente dilatazione ed ingrandimento globale del ventricolo sinistro.

Sebbene la dilatazione acuta del ventricolo possa ritardare il deterioramento emodinamico di sei fino ad otto mesi, il risultato finale è quello di una alterata contrattilità miocardica e di una alterata compliance globale.

La dilatazione ventricolare globale costituisce un elemento predittivo molto accurato della mortalità dopo infarto e si correla positivamente con la possibilità di eventi quali l'ischemia ricorrente e lo scompenso.

■ GLI ACE-INIBITORI

Studi clinici hanno dimostrato che gli Ace-inibitori possono limitare l'ipertrofia ventricolare acuta che segue l'infarto miocardico con conseguente miglioramento delle condizioni cliniche ed aumento della sopravvivenza.

È verosimile che gli effetti di questa famiglia di farmaci possano essere secondari ad una modulazione dell'attivazione neuro-ormonale, ovvero alle proprietà antiischemiche di questi.

DIVISIONE DI
CARDIOLOGIA
OSPEDALE
SANTO SPIRITO
DI ROMA
PRIMARIO:
DR. V. CECI

Si è inoltre constatato che un intervento precoce con Ace-inibitori nell'infarto miocardico acuto (entro i 3 - 6 giorni nei primi studi), può ritardare la progressione della malattia e migliorarne la prognosi. Sebbene questi farmaci producano effetti positivi sulla emodinamica e sui sintomi dell'insufficienza ventricolare sinistra, l'attesa di vita globale rimane comunque nel complesso ancora bassa, in quanto l'intervento terapeutico è tardivo e non ha grandi possibilità di efficacia su di un quadro anatomico-funzionale già compromesso; la disfunzione ventricolare è infatti generalmente già in fase avanzata quando si manifestano i primi sintomi clinici della malattia.

È questo il principale motivo per cui diversi gruppi di ricercatori hanno messo a punto protocolli di ricerca per meglio comprendere: il processo di progressione della disfunzione ventricolare sinistra conseguente ad infarto miocardico acuto, il valore relativo dei volumi ventricolari, la riduzione dell'area di necrosi dopo occlusione coronarica e la prevenzione della conseguente dilatazione ventricolare.

Dagli inizi degli anni Novanta fino ad oggi sono stati pubblicati numerosi studi randomizzati, aperti o in doppio cieco, alcuni interrotti precocemente, tutti volti a verificare gli effetti di questi farmaci sulla mortalità e sulla morbilità causate dal rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico.

Al momento sembrano emergere quale interrogativi preminenti: quali pazienti possono maggiormente beneficiare dell'Ace-inibizione dopo infarto e quale sia il momento ottimale di somministrazione dopo l'insorgenza dei sintomi.

■ STUDI CLINICI

Considerando i dati che scaturiscono dai maggiori studi disponibili in letteratura (CONSENSUS II, SAVE, AIRE, GISSI 3, ISIS 4), si nota come un impressionante numero di pazienti - circa 90.000 - sia stato seguito in follow up dopo un episodio infartuale acuto; altri, di minori proporzioni o con end point combinati, quali il SOLVD, CATS, PROVED, SMILE, CAPTIN o il CHINESE study, non hanno fornito risultati so-

stanzialmente diversi dai principali o non sono ancora stati completati. Ciò che rende in linea di massima omogenei questi dati è la tendenza generalmente positiva dell'uso degli Ace-inibitori nella cardiopatia ischemica; ma quello che colpisce, ad una analisi più approfondita, sono le marcate differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati e nella scelta dei tempi di intervento terapeutico.

■ QUALI PAZIENTI?

I soggetti arruolati negli studi GISSI 3, ISIS 4 e CONSENSUS II erano rappresentativi di una popolazione di infartuati non selezionata. Nello studio italiano infatti, i circa 20.000 pazienti arruolati costituivano il 45 per cento dei soggetti afferiti consecutivamente nelle UTIC coinvolte nella ricerca. Diversamente, i pazienti arruolati in altri studi presentavano tutti disfunzione ventricolare sinistra (SAVE) o segni clinici di scompenso cardiaco (AIRE) e costituivano circa il 6 per cento dei soggetti afferiti ai centri cardiologici di riferimento. È inoltre ben noto che queste due popolazioni beneficiano già di per sé dell'uso degli Ace-inibitori, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno avuto un recente infarto miocardico acuto (SOLVD prevention, SOLVD treatment).

■ QUANDO INTERVENIRE?

Se sembra ormai chiaro che pazienti con disfunzione ventricolare post-infartuale seppure asintomatici possano giovare di un trattamento con Ace-inibitori protratto nel tempo, anche se iniziato tardivamente, non lo è altrettanto l'utilità della loro somministrazione precoce.

Il razionale di questo tipo di intervento sembra infatti risiedere nella relazione tra grado di interessamento miocardico dell'insulto ischemico e l'entità della conseguente disfunzione ventricolare e la attivazione neuroormonale, la cui espressione condiziona l'effetto stesso - e quindi la efficacia - degli Ace-inibitori. La clinica infatti ci pone di fronte quotidianamente pazienti colpiti da infarto che non necessariamente svi-



luppano dilatazione ventricolare. Una precoce dilatazione è generalmente presente in soggetti con infarto della parete anteriore, ma ciò non è frequente in pazienti con infarto inferiore o laterale. Se è vero che il diverso approccio terapeutico può condizionare il successo nel decorso clinico della malattia, è altrettanto realistico pensare di ottenere il maggior beneficio soprattutto, se non esclusivamente, in quel sottogruppo di

pazienti che teoricamente possono sviluppare una più rapida ed intensa attivazione neuro-ormonale. Ulteriori studi, fra i quali una esperienza multicentrica sul trattamento precoce del rimodellamento ventricolare coordinata dal nostro Centro (studio R.I.M.A.), potranno contribuire ad individuare quello che per tutti rimane un obiettivo primario nella strategia terapeutica dell'infarto miocardico acuto.

1) Fisiopatologia del rimodellamento ventricolare

Pfeffer M.A., Braunwald E., *Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications*, Circulation 1990, 81:1161-72.

Vannan M., Taylor J., *Ventricular remodeling after myocardial infarction*, Br. Heart J. 1992, 68: 257-9.

McKay R.G., Pfeffer M.A. et al., *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion*, Circulation 1986, 74: 963-702.

Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G., *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors*, Circulation 1993, 87: 755-63.

Roberts C.S., Maclean D., Maroko P., Kloner R.A., *Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction*, Am. J. Cardiol. 1984, 54: 407-410.

2) Gli Ace-inibitori nell'infarto miocardico acuto

Pfeffer M.A., Lamas G.A., Vaughan D.E., Parisi A.F., Braunwald E., *Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction*, N. Engl. J. Med. 1988, 319: 80-6.

Sharpe N., Smith H., Murphy J., Greaves S., Hart H., Gamble G., *Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin converting enzyme inhibition*, Lancet 1991, 337: 872-876.

Schelling P., Fisher H., Ganten D., *Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy*, J. Hypertens. 1991, 9: 3-15.

Judgutt B.I., Schwarz-Michorowski B.L., Khan M., *Effect of long-term captopril therapy on left ventricular remodeling and function during healing of canine myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 1992, 19: 713-721.

Ertl G., Kloner R.A., Alexander R.W., Braunwald E., *Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor*, Circulation 1982, 65: 40-48.

Oldroyd K.G., Pye M.P., Ray S.G., Christie J., Ford I., Cobbe S.M., Dargie H.J., *Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction*, Am. J. Cardiol. 1991, 68: 713-718.

Nabel E.G., Topol E.J., Galaena A., Ellis S.G., Bates E.R., Werms S.W., Walton J.A., Muller D.W., Schwaiger M., Pitt B., *A placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 1991, 17: 467-473.

3) I grandi studi clinici

The SAVE investigators, *The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial*, N. Engl. J. Med. 1992, 327: 669-677.

The CONSENSUS II Study Group, *Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction*, N. Engl. J. Med. 1992, 327: 678-84.

The AIRE Investigators, *Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure*, Lancet 1993, 342: 821-8.

The GISSI Investigators, *GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction*, Lancet 1994, 343: 1115-22.

The ISIS Investigators, *ISIS-4: randomised study of oral captopril in over 50.000 patients with suspected acute myocardial infarction*, Circulation 1993, 88: 1-394.

The SOLVD Investigators, *Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction*, N. Engl. J. Med. 1992, 327: 685-91.

The SMILE Investigators, *Effects of the early administration of zofenopril on mortality and morbidity in patients with anterior myocardial infarction. Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Trial*, N.Engl. J. Med. 1995, 332: 80-5.

The CAPTIN Investigators, *Very early ACE inhibition reduces progressive left ventricular dilation when tPA fails to establish early reperfusion during acute anterior myocardial infarction*, Circulation (abst) 1994, 90 Suppl. I:1-19.

The TRACE Study Group, *The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design and baseline characteristics of the screened population*, Am. J. Cardiol. 1994, 73: 44C-50C.

The CATS Investigators, *CATS (Captopril and Thrombolysis Study). Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction*, Eur. Heart J. 1994, 15: 898-907.

The PRACTICAL Investigators, *Comparison of Enalapril versus Captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction*, Am. J. Cardiol. 1994, 73: 1180-86.

4) Le opinioni

Editoriale, *From cardiac to vascular protection: the next chapter*, Lancet 1992, 340: 1197-98.

Ball S.G., Hall A.S., Murray G.D., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: indications and timing*, J. Am. Coll. Cardiol. 1995, 25 (suppl): 42S - 46S.

LeJemtel T.H., Hochman J.S., Sonnenblick E.H., *Indications for immediate angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 1995, 25 (suppl): 47S - 51S.

Ball S.G., *Early or late ACE inhibition after myocardial infarction*, J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993, 22 / suppl.9 (S18 - S21).

Borghetti C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E., *Early and late angiotensin-converting enzyme inhibition in acute myocardial infarction*, Am. J. Cardiol. 1993, 72/19 (169G-174G).

Simoons M.L., *Myocardial infarction: ACE inhibitors for all? For ever?*, Lancet (Commentary) 1994, 344: 279-280.