

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.12.2020

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Franco Rabbia

<u>1</u>	Fattori confondenti negli studi sulla denervazione renale §#	2
2	Farmaci antipertensivi e decessione. Dannosi o utili? §#	6
3	Riduzione della pressione nei gravi ipertesi con emorragia cerebrale§#	9
4	Trattamento dell'ipertensione maligna	12
5	Concordanza tra la pressione rilevata nello studio SPRINT e quella rilevata nella routine pratica	16
6	Siamo sicuri di saper leggere (bene) un ECG ? §#	19
7	Interazioni del SARS-CoV-2 e altri coronavirus con l'ACE-2 e loro importanti recettori §#	23
8	La qualità del sonno derivata dall'accoppiamento cardiopolmonare è associato a miglioramenti della pressione arteriosa in pazienti con OSA a alto rischio cardiovascolare §#	27
9	COST Action: una rete per ricercare e studiare l'ipertensione nei bambini e negli adolescenti§#	30
10	Eventi cardiovascolari e costi col telemonitoraggio domiciliare della pressione e la gestione tramite farmacisti nell'ipertensione non controllata §#	34

❖ 1. Fattori confondenti negli studi sulla denervazione renale

Rivisitazione di vecchie sfide e identificazione di nuove sfide nella progettazione di prova di terapie con dispositivi per l'ipertensione

Premessa

L'ottimismo diffuso per il successo ottenuto nei primi trial sulla denervazione renale percutanea (RDN) nell'ipertensione non controllata è stato seguito da una delusione altrettanto forte dovuta ai risultati del SYMPLICITY HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension) che ha dimostrato riduzioni della pressione arteriosa (BP) simili tra la procedura RDN e il controllo fittizio.

Nel 2014, un'analisi retrospettiva ha identificato potenziali fattori chiave di confusione che possono aver contribuito ai risultati inconcludenti del SYMPLICITY HTN-3.

Quell'analisi si è concentrata su 3 criticità:

- una procedura di prima generazione che limita il trattamento all'arteria renale principale;
- l'ipertensione grave, apparentemente resistente, della popolazione studiata;
- comportamenti molto variabili dei prescrittori e dei pazienti in rapporto soprattutto all'aderenza alla terapia.

Queste argomentazioni sono state applicate per uniformare la progettazione di una successiva generazione di studi prospettici randomizzati sham-controllati. Dai dati di questi trial e di altre ricerche, che ora ammontano a >6000 pazienti trattati, gli AA hanno rivisto i risultati dell'analisi originale con l'intento:

1. di convalidare l'influenza dei fattori di confondimento precedenti correlati al metodo procedurale, alla variabilità dei farmaci e ai sottogruppi di pazienti,

e

2. di identificare nuove variabili confondenti per elaborare raccomandazioni su nuovi progetti di studi clinici e perfezionare il ruolo delle terapie RDN per il trattamento dell'ipertensione.

Il messaggio

Recenti trial randomizzati sham-controllati su pazienti ipertesi hanno dimostrato significative riduzioni della pressione arteriosa a seguito della RDN, sia in presenza che in assenza di terapia antipertensiva. Questi nuovi dati incoraggiano a rivedere le intuizioni precedentemente pubblicate sui potenziali fattori di confusione degli studi clinici che hanno pesantemente condizionato la condotta terapeutica di questi anni. I fattori di confondimento inizialmente identificati relativi alla tecnica procedurale, alla variabilità dei farmaci e ai sottogruppi di pazienti selezionati sono stati affrontati nel disegno di questo studio.

- Per quanto riguarda il metodo e la tecnologia procedurali, le riduzioni della pressione arteriosa possono essere migliorate *garantendo lesioni*

circonferenziali nelle arterie renali distali e nei vasi ramificati.

- La sicurezza della procedura RDN è stata dimostrata in più metanalisi indipendenti tra cui migliaia di pazienti trattati con bassi tassi di complicanze dei vasi renali e con mantenimento della funzione renale.
- Tuttavia, una nuova generazione di studi RDN ha anche introdotto approfondimenti relativi all'aderenza ai farmaci, alla selezione dei pazienti e alla definizione della risposta al trattamento.

L'evidenza in evoluzione indica che la terapia RDN può essere presa in considerazione nelle popolazioni a più alto rischio di ipertensione non controllata indipendentemente dall'etnia e nei pazienti che esprimono una forte preferenza per un'opzione di terapia non farmacologica.

Forse l'indicazione più importante è la scarsa compliance alla terapia

Nonostante i progressi nella tecnica procedurale e nella conduzione degli studi clinici, la scarsa aderenza ai farmaci antipertensivi rimane forse il problema più critico nella progettazione di studi clinici per le terapie per l'ipertensione basate su dispositivi.

[Per approfondire](#)

OTTIMIZZAZIONE DELLA PROCEDURA

Efficacia

Recenti valutazioni istologiche e anatomiche macroscopiche dell'innervazione renale rinforzano la relazione tra anatomia vascolare e nervosa che non era stata completamente affrontata all'inizio: numerosi nervi renali convergono all'arteria renale in corrispondenza o oltre la biforcazione principale.

1. Poiché i nervi renali si avvicinano di più alla parete del vaso distalmente, l'efficacia della RDN nei segmenti distali sarà più alta, indipendentemente dal metodo RDN. Comunque, sebbene alcuni studi abbiano associato numericamente (o significativamente) maggiori riduzioni della BP con il trattamento del ramo distale, i risultati rimangono non conclusivi e possono essere attribuiti a dispositivi e procedure specifici.
2. Utilizzando gli ultrasuoni o le iniezioni intrarteriose di alcol etilico sembra che si abbiano minori effetti collaterali (ma sono studi che vanno confermati).

Un identificatore univoco (NCT04311086) esaminerà se meno lesioni posizionate strategicamente nell'arteria renale principale distale e sui rami distali possono provocare cadute di BP equivalenti a quelle osservate con più lesioni provocate su tutta la lunghezza del vaso con l'obiettivo finale di strategie più efficienti per la procedura RDN. Indipendentemente dal metodo RDN, la standardizzazione della procedura è essenziale per garantire una maggiore coerenza e risultati prevedibili.

Sicurezza

La pervietà dell'arteria renale e la funzione renale erano le preoccupazioni primarie per la sicurezza della RDN nelle sperimentazioni pilota iniziali e rimangono tali fino ad oggi.

Nel complesso, è stata dimostrata una maggiore sicurezza utilizzando l'energia a radiofrequenza, ma i problemi di sicurezza iniziali a seguito dell'introduzione della procedura ormai più di 10 anni fa non sono stati confermati nella pratica clinica, sebbene continui un diligente monitoraggio della sicurezza a lungo termine di trial in corso e futuri.

Ottimizzazione della popolazione di destinazione dell'RDN

I primi trial sull' RDN si sono concentrati quasi esclusivamente su una popolazione di pazienti altamente variabile ma soprattutto con ipertensione resistente al trattamento. Questi pazienti avevano in media una SBP office molto alta (>180 mmHg), erano in terapia con più classi di antipertensivi e spesso avevano piùcomorbidità cardiovascolari.

Nuove analisi cliniche rivolte a popolazioni di pazienti più ampie e meno selezionate hanno mostrato vantaggi sulla riduzione della BP con l' RDN oltre all'ipertensione resistente (apparente o vera) mentre più recentemente studi randomizzati sham-controllati si sono concentrati su un'ipertensione più strettamente definita

Ipertensione sistolica isolata

Varie analisi hanno indicato che i pazienti con isolata l'ipertensione sistolica (ISH) avevano meno probabilità di rispondere alla procedura RDN, presumibilmente a causa di una maggiore rigidità arteriosa.

Quei primi risultati hanno portato alla raccomandazione di escludere pazienti con ISH, ma controllando retrospettivamente gli studi si è visto che questi gruppi confrontati avevano forti differenze demografiche tra le sottopopolazioni con ISH e ipertensione sistolica / diastolica combinate.

Inoltre, l'ISH potrebbe essere un indicatore relativamente aspecifico di maggiore rigidità aortica rispetto a più dirette misure come la compliance aortica, la pulse pressure centrale o la velocità dell'onda del polso aortico.

Sulla base ...di analisi più recenti, i pazienti con ISH dovrebbe essere studiati per trial dedicati alla RDN , concentrandosi magari su metodi più specifici per identificare cambiamenti nella meccanica aortica come la velocità dell'onda del polso aortico o l'augmentation index.

RDN e razza

Analisi multivariata dello studio SYMPPLICITY HTN-3 hanno mostrato una minore efficacia nei gruppi di razza nera e un'inaspettata risposta nel gruppo di controllo fittizio. Si sono riscontrati anche altri fattori confondenti, per cui, fino a che non avremo a disposizione i risultati degli studi in corso non potremo giungere a conclusioni definitive. Un discorso simile va fatto per la razza gialla, per la quale abbiamo dati piuttosto variabili, anche se nel complesso la razza

gialla sembra avere risposte non diverse dalla razza bianca.

Predittori di risposta alla RDN

Nella tabella vengono sintetizzati i predittori di risposta

Fattori neurogeni Età BMI Sleep apnea Biomarker plasmatici Sensibilità barocettoriale Frequenza cardiaca
Rigidità arteriosa Calcificazioni aortiche Velocità dell'onda di polso Pulse pressure centrale Funzione renale Diametro dell'arteria renale

Ottimizzazione della terapia farmacologica, aderenza e comportamento del paziente

Date la natura imprevedibile dell'aderenza alle terapie e le limitazioni associate alla tempistica dei risultati dei test, l'esclusione dei pazienti sulla base di test di aderenza sembra poco pratica; invece, confronti post hoc dei risultati sulla popolazione complessiva dello studio (intention to treat) con quelli di pazienti pienamente aderenti (per protocollo) possono fornire la conferma dell'effetto del trattamento e della consistenza della riduzione della BP.

Ma bisogna notare che, pur essendo vero che nei pazienti resistenti, o meglio, pseudoresistenti perché sospettati di una compliance non assoluta, può essere utile la polipillola, esiste una fascia importante di popolazione ipertesa (resistente o pseudoresistente), che preferirebbe *comunque* l'RDN ad un alto numero di pillole. Si ritiene perciò sempre più importante un approccio decisionale condiviso con una valutazione della qualità della vita per determinare ulteriormente i potenziali vantaggi e rischi della procedura invasiva.

PROCEDURA

La RDN con radiofrequenza dei rami distali è sicura ed aumenta l'efficacia

La copertura della parete del vaso Circonferenziale anche nei vasi distali e è fondamentale

POPOLAZIONE

L'identificazione di responder alla RDN è ostacolata dalla variabilità day-to-day

I dati clinici supportano l'applicazione nelle popolazioni ad alto rischio di ipertensione non controllata, riguardo a razza, età e comorbilità

COMPORTAMENTO DEL PAZIENTE

La non aderenza alla terapia antiipertensiva è frequente, dinamica, imprevedute e può inavvertitamente impattare sull'outcome

L'esposizione dei pazienti agli endpoint dell'esposizione ai trial può risultare in bias di aderenza tra i gruppi randomizzati anche in trial sham controllati

Confounding Factors in Renal Denervation Trials Revisiting Old and Identifying New Challenges in Trial Design of Device Therapies for Hypertension

Kandzari e coll.

Hypertension. 2020;76:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745

❖ 2. Farmaci antipertensivi e depressione. Dannosi o utili?

Ipertensione, malattie cardiovascolari e malattie cerebrovascolari sono associate a un aumentato rischio di depressione, ma non è chiaro se il trattamento con agenti antipertensivi riduca o aumenti questo rischio. Anche gli effetti dei singoli farmaci sono sconosciuti. Utilizzando i registri danesi di popolazione gli AA hanno voluto indagare sistematicamente se i 41 farmaci antiipertensivi più utilizzati fossero in qualche modo associati a un maggiore rischio di incidenza di depressione.

Il messaggio

In un periodo di studio che va dal 2005 al 2015, il rischio di una diagnosi di depressione è stato valutato in pazienti che assumevano uno qualsiasi dei 41 farmaci antipertensivi più usati dividendoli in quattro categorie principali:

1. RAS-inibitori (ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II-ARB)
2. calcio-antagonisti,
3. beta-bloccanti
4. diuretici

Dallo studio, che ha valutato 10 anni di dati in quasi 4 milioni di soggetti, è emersa una conferma dell'aumentato rischio di depressione nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari, ma che nessuna terapia antipertensiva è associata ad aumentato rischio di depressione. Anzi, molti farmaci, ad eccezione dei diuretici, che sono indifferenti, sono associati ad un ridotto rischio.

Per approfondire

Nota: A tutte le persone che vivono in Danimarca viene assegnato un numero di identificazione personale univoco che consente di tenere traccia delle informazioni sanitarie su più registri. In questo studio, le informazioni erano collegate a diversi registri, tra cui il registro medico danese sulle statistiche vitali, le statistiche sui prodotti medicinali e il registro centrale psichiatrico danese.

Sono stati valutati i dati di un totale di 3,75 milioni di pazienti esposti a terapia antipertensiva durante il periodo di studio.

Circa 1 milione di loro sono stati esposti a farmaci a base di inibitori del RAS e poco più di un milione sono stati esposti a diuretici. Per i calcio antagonisti o beta-bloccanti, i numeri erano rispettivamente di circa 835.000 e 775.000.

I partecipanti sono stati inclusi nello studio nel gennaio 2005 e seguiti fino a dicembre 2015. Sono state richiesti due diversi outcome:

- una diagnosi di depressione in un ospedale psichiatrico da ricoverato o ambulatoriale

- un outcome combinato di una diagnosi di depressione o di uso di antidepressivi.

È stato considerato l'uso continuato di classi di RAS I (ACEI ARB), calcio antagonisti, β -bloccanti e diuretici. I diuretici sono serviti come confronto (HR:1).

All'interno di questi gruppi, gli agenti associati a un ridotto rischio di depressione erano:

- 2 dei 16 agenti RAS-I enalapril e ramipril;
- 3 su 10 calcio antagonisti: amlodipina, combinazioni di verapamil e verapamil;
- 4 dei 15 beta-bloccanti: propranololo, atenololo, bisoprololo e carvedilolo.

I restanti farmaci in queste classi e i diuretici non erano associati a un ridotto rischio di depressione. Tuttavia, nessun agente antipertensivo impiegato era collegato a un aumentato rischio di depressione.

- Dopo l'aggiustamento per fattori quali diagnosi somatiche concomitanti, sesso, età e condizione lavorativa, i rapporti di rischio per la depressione tra i farmaci associati alla protezione hanno identificato una riduzione del rischio del 10% -25% nella maggior parte dei casi quando quelli a cui erano stati somministrati 6-10 prescrizioni o più di 10 prescrizioni sono state confrontate con quelle che hanno ricevuto 2 o meno
- A livello di 10 o più prescrizioni, ad esempio, le riduzioni del rischio erano
 - 17% per ramipril

	<i>HR, 0,83</i>
	<i>95%CI da 0,78 a 0,89</i>
• 8% per enalapril	<i>HR, 0,92</i>
	<i>95% CI, da 0,88 a 0,96</i>
• 18% per amlodipina	<i>HR, 0,82</i>
	<i>95%CI da 0,79 a 0,86</i>
• 15% per verapamil	<i>HR, 0,85</i>
	<i>95% CI da 0,79 a 0,83</i>
• 28% per il propranololo	<i>HR, 0,72</i>
	<i>95%CI da 0,67 a 0,77</i>
• 20% per atenololo	<i>HR, 0,80</i>
	<i>95% CI, 0,74 a 0,86</i>
• 25% per bisoprololo	<i>HR 0,75;</i>
	<i>95%CI da 0,67 a 0,84</i>
• 16% per carvedilolo	<i>HR, 0,84;</i>
	<i>95%CI da 0,75 a 0,95</i>
• Per le combinazioni di verapamil, la riduzione del rischio era del 67% ma i ricercatori hanno avvertito che solo 130 individui erano esposti a combinazioni di verapamil, limitando l'affidabilità di questa analisi	<i>HR, 0,33;</i>
	<i>95%CI da 0,17 a 0,63</i>

In conclusione, i dati basati sulla popolazione della vita reale suggeriscono un effetto positivo dell'uso continuato di 9 agenti antipertensivi individuali. Questa evidenza dovrebbe essere utilizzata per guidare le prescrizioni per i pazienti a rischio di sviluppare depressione, compresi quelli con precedente depressione o ansia e pazienti con una storia familiare di depressione

Antihypertensive Drugs and Risk of Depression. A Nationwide Population-Based Study

Kessing e coll.

Hypertension. 2020;76:00-00. DOI: 10.1161

Commenti

Secondo i ricercatori, nell'ipotesi di studio, l'effetto protettivo osservato contro la depressione, era previsto per i farmaci RAS-I e i bloccanti dei canali del calcio, ma non per i beta-bloccanti. "Il sistema renina-angiotensina è uno dei percorsi noti per modulare l'infiammazione nel sistema nervoso centrale e sembra coinvolto nella regolazione della risposta allo stress. I RAS-I possono anche esercitare effetti anti-infiammatori", hanno spiegato i ricercatori. "Anche la disregolazione del calcio intracellulare è evidente nella depressione, inclusa la segnalazione del calcio regolata dai recettori". Ma i betabloccanti? Quattro di loro non solo peggiorano, ma migliorano il rischio di depressione. Questo aspetto è abbastanza sorprendente.

Nel tentativo di spiegare la variabilità all'interno delle classi di farmaci per quanto riguarda la protezione e la mancanza di protezione contro la depressione, i ricercatori hanno ipotizzato che le differenze nelle proprietà farmacologiche, come la relativa lipofilia o l'effetto antinfiammatorio, potrebbero essere importanti.

Ma bisogna sempre considerare i limiti degli studi osservazionali, anche quelli con campioni di dimensioni molto grandi, i bias sono sempre difficili da eliminare, per cui non è detto che i risultati sulla variabilità all'interno delle singole classi siano causali.

"Ad esempio" affermano gli AA, " non esiste una logica plausibile per cui 2 dei 16 ACE-inibitori/bloccanti del recettore dell'angiotensina II o 4 dei 15 beta-bloccanti o 3 dei 10 bloccanti dei canali del calcio ridurrebbero la depressione mentre gli altri nella stessa classe avrebbero nessun effetto ".

Comunque, vista la frequenza del rischio di depressione nei pazienti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari e ipertensione, quando il rischio di un disturbo dell'umore può costituire un problema, dovrebbe essere preso in considerazione l'uso di uno dei nove farmaci che sono risultati associati alla protezione dalla depressione, "specialmente nei pazienti a maggior rischio di svilupparla, come i pazienti con precedente depressione o ansia e pazienti con una storia familiare."

Non è sorprendente che ACE-I,ARB, CCB abbiano azioni protettive contro la depressione, ma è sorprendente che anche 4 betabloccanti ce l'abbiano, e che comunque non sia un effetto di classe.

Quali siano le cause, nulla ci vieta di andare sul sicuro e di utilizzare gli antipertensivi che si sono dimostrati utili

❖ 3. Riduzione della pressione nei gravi ipertesi con emorragia cerebrale

ICH intracerebral hemorrhage	Le linee guida dell'American Heart Association e American Stroke Association per la gestione dell' emorragia intracerebrale spontanea (ICH) consigliano, "per i pazienti ICH che presentano una pressione sistolica (PAS) tra 150 e 220 mm Hg e senza controindicazioni al trattamento della crisi ipertensiva acuta, un abbassamento acuto della PAS a 140 mmHg (<i>Classe I;livello di evidenza A</i>) che è sicuro e che può essere efficace per migliorare l'outcome funzionale (<i>Classe IIa; livello di evidenza B</i>)" e " per i pazienti con ICH che presentano una PAS \geq 220 mmHg, può essere ragionevole considerare una riduzione aggressiva della PA con infusione endovenosa continua e monitoraggio frequente della pressione arteriosa (<i>Classe IIb; livello di evidenza C</i>). "
ATACH-II Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage– II	
INTERACT II Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial	
	<i>La classe IIb indica che tale efficacia è meno ben stabilita da evidenze e che sono necessari studi con obiettivi generali e / o dati di registro aggiuntivi.</i>

I livelli più bassi di evidenza per le raccomandazioni per i pazienti con PAS superiore a 220 mmHg si basano sulla mancanza dei dati derivati dalla riduzione intensiva della PA nel Trial Acute Cerebral Emorrhage-2 (INTERACT2), che includeva solo pazienti con ICH con almeno 2 misurazioni di PAS \geq 150 mmHg e \leq 220mmHg. Anche l' European Stroke Organisation-Karolinska Stroke Update Conference ha raccomandato la riduzione della PAS a meno di 140 mmHg (ma a più di 110 mmHg) in pazienti con ICH acuta (senza raccomandazioni stratificate per i livelli iniziali di PAS) ma ha raccomandato di evitare la riduzione della PAS sotto i 90 mmHg per prevenire il danno renale acuto (*grado B; supportato da studi clinici randomizzati e revisioni statistiche*).

Le linee guida ammettono la mancanza dei dati esistenti sulla riduzione della PAS nei pazienti con una PAS eccessivamente alta.

Gli AA hanno eseguito un'analisi post hoc del trial Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage– II (ATACH-II) per fornire ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia di una riduzione intensiva della SBP nei pazienti con PAS iniziale \geq 220 mmHg

Il messaggio

La sicurezza e l'efficacia della riduzione intensiva della PAS in pazienti con emorragia intracerebrale che presentano una PAS maggiore di 220 mmHg non è sostanzialmente nota.

Quest' analisi post hoc di un trial clinico randomizzato (ATACH-II) ha mostrato tassi più elevati di deterioramento neurologico e nessuna evidenza di riduzione dell'ematoma a 24 ore o di morte o di grave invalidità a 90 giorni nei pazienti che sono stati sottoposti a riduzione sistolica intensiva della PA.

Cosa significa? A giudicare da quest'analisi post hoc nei pazienti con emorragia cerebrale che hanno una PA \geq 220 mmHg bisogna essere molto cauti nell'abbassare la PA in modo troppo aggressivo, nonostante le raccomandazioni generali.

Bisogna essere molto cauti nell'abbassare la PA in modo troppo aggressivo, nella ICH, nonostante le raccomandazioni generali.

Per approfondire

Lo scopo dello studio era quello di valutare i risultati differenziali di una riduzione aggressiva (110-139 mmHg) vs una riduzione standard (140-179 mmHg) della PAS nei pazienti con emorragia intracerebrale e PAS iniziale ≥ 220 mmHg vs pazienti con ≤ 220 mmHg.

Quest' analisi post hoc dell' ATACH-II è stata eseguita nel novembre 2019 sui dati dello studio clinico randomizzato multicentrico, condotto da maggio 2011 a settembre 2015. Sono stati inclusi pazienti con emorragia intracerebrale e PAS iniziale di 180 mmHg o più, randomizzati entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi.

A questi pazienti è stata infusa nicardipina EV titolata agli obiettivi.

OUTCOME

Deterioramento neurologico ed espansione dell'ematoma nelle 24 ore e morte o invalidità grave a 90 giorni, più eventi avversi renali e gravi eventi avversi fino al settimo giorno o dimissione dall'ospedale.

RISULTATI

Sono stati esaminati 8.532 pazienti e 999 individui

età media (DS), 62,0 (13.1) anni

620 uomini [62,0%]) sono stati sottoposti a randomizzazione e avevano registrato un valore iniziale di PAS.

Tra i 228 partecipanti con PAS iniziale ≥ 220 mmHg

- il tasso di deterioramento neurologico entro 24 ore era maggiore nei soggetti sottoposti a terapia intensiva (vs standard) di riduzione della PAS). *15,5% vs 6,8%; RR, 2,28
95%CI da 1.03 a 5.07;
P = 0,04*
- Il tasso di morte e invalidità grave non era significativamente differente tra i 2 gruppi. *39,0% vs 38,4%;
RR 1,02
95%CI da 0,73 a 1,78
P = 0,92*
- C'era un tasso significativamente più alto di eventi avversi renali nei partecipanti randomizzati a riduzione intensiva della PAS *13,6% vs 4,2%;
RR 3,22
95%CI da 1.21 a 8.56];
P = 0.01.*

ma

- non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di eventi avversi gravi ai reni

Le cause potrebbero esser dovute al fatto che la riduzione intensiva della PAS nei pazienti con ≥ 220 mmHg potrebbe provocare un'ischemia cerebrale.

In conclusione comunque, il più alto tasso di deterioramento neurologico entro 24

ore associato a un trattamento intensivo di questi pazienti, senza alcun beneficio sulla riduzione dell'ematoma a 24 ore o sulla morte o sulla grave invalidità a 90 giorni, esige cautela, nonostante le raccomandazioni generali di ridurre in modo intensivo la PAS.

Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure. Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial

Qureshi e coll.

JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2020.3075

DALL'EDITORIALE

“I principi di base della meccanica dei fluidi suggeriscono che un maggior gradiente pressorio attraverso la parete arteriolare aumenterà la probabilità di rottura e, in caso di trombosi incompleta della parete del vaso lesionato, aumenterà il tasso di stravasi. In pazienti con emorragia subaracnoidea aneurismatica, in cui la rottura del vaso è l'evento più facilmente accertato, gli studi indicano che l'ipertensione sistolica è un fattore di rischio per il risanguinamento. Nella ICH, la presenza di stravasamento del midollo periematomale (chiamato segno del punto) indica stravasamento in corso ed è associato a una PA più elevata. Evidenze che collegano la PA, l'edema periematomale e gli outcome sono state segnalate ma sono meno ben chiare.

È su questa base che la riduzione rapida della PA è stata perseguita come strategia protettiva.

Abbiamo due importanti trial randomizzati che hanno testato il controllo della PA nell'ICH, l' INTERACT2 e l' ATACH-II. Rispetto all' INTERACT2, l' ATACH-II ha consentito l'arruolamento di pazienti con SBP iniziali ≥ 220 mmHg.

[Nessuno dei due studi ha dimostrato un miglioramento nell'end point primario dei risultati funzionali con una riduzione più aggressiva della PA.”](#)

...

“Questo studio contribuisce a un corpus crescente di letteratura che esplora se il beneficio limitato della riduzione intensiva della PAS osservata nella popolazione generale di pazienti con ICH sia dovuto al limitato effetto biologico o invece ai potenziali benefici controbilanciati dai danni.

Il panorama dei pazienti e gli approcci terapeutici favorevoli e le caratteristiche sfavorevoli stanno diventando ora più chiari.

Un'analisi aggregata predefinita dei dati dei singoli partecipanti da INTERACT2 e ATACH-II ha mostrato che raggiungere e mantenere la riduzione precoce della PAS comportava una minore espansione dell'ematoma, un minore deterioramento neurologico e una migliore funzionalità.

Questi risultati favorevoli però sono generalmente poco comuni nei pazienti con elevata gravità e la maggior parte dei pazienti in questi studi aveva una gravità da lieve a moderata. Tra i pazienti dell' ATACH-II con gravità da moderata a grave, lo abbassamento intensivo della PAS ha ridotto la crescita dell'ematoma ma non ha migliorato gli outcome.

Allo stesso modo, l'associazione tra riduzione intensiva della PAS e la minore

espansione dell'ematoma sono più evidenti nelle ICH profonde, generalmente attribuite all'ipertensione.

I dati osservazionali si aggiungono a questi studi randomizzati, suggerendo che la riduzione ideale della PAS dipende da numerosi fattori individuali e che l'eccessiva correzione può essere dannosa. Infine, c'è una finestra oltre la quale il potenziale beneficio della riduzione della PAS potrebbe diminuire. Infatti le evidenze suggeriscono che iniziare una riduzione precoce della PAS può conferire maggiori benefici.

Saranno necessari metodi per personalizzare il trattamento in base alla fisiologia del singolo paziente stimando i confini della sua capacità di autoregolazione e la sua suscettibilità alle lesioni ischemiche o alle complicazioni del trattamento e per identificare prima un danno da eccessiva correzione. Molti segni radiografici associati all'espansione dell'ematoma sono stati valutati come fattori benefici associati a una riduzione intensiva della PA ma non hanno mostrato utilità. Fino a quando tali metodi non saranno sviluppati meglio e divulgati, i medici dovranno affidarsi agli studi esistenti, come questo, che ci ricordano il nostro obbligo fondamentale: “*primum non nocere.*”

Matthew B. Maas

❖ **4. Trattamento dell'ipertensione maligna**

Premessa

L'ipertensione maligna (MHT) rimane ancora una grave condizione che richiede un riconoscimento e un trattamento precoci. Essa è tipicamente associata a pressione molto elevata (spesso simile all'ipertensione grave) e la presentazione clinica può includere disturbi visivi, cefalea, affaticamento, vertigini, sete, retinopatia avanzata e insufficienza renale con ipopotassiemia insolita. Il danno al microcircolo sistemico è il segno caratteristico della MHT, con impatto su vari organi tra cui cervello, cuore, reni e retina, anche se tutti questi organi non sono sistematicamente colpiti e può mancare, per es., la retinopatia. Progressi nell'imaging diagnostica, come la risonanza magnetica, hanno portato a un migliore riconoscimento del danno d'organo: la risonanza magnetica cerebrale è probabilmente diventata più efficiente nel riconoscimento del danno microcircolatorio rispetto al fundus oculare.

Ipertensione maligna non è sinonimo di urgenze ed emergenze ipertensive

Il danno al microcircolo sistemico è il segno caratteristico della MHT

Data la sua manifestazione clinica, l'MHT ha una difficile classificazione: alcuni hanno proposto di riclassificare la condizione per indicare criteri diagnostici come ipertensione acuta con danno multiorgano (ipertensione MOD) o microangiopatia ipertensiva acuta, ma il termine ipertensione maligna rimane il più popolare, ed è appurato che richiede una diagnosi rapida e un rapido abbassamento della pressione per ridurre i danni agli organi bersaglio. Tuttavia, abbiamo ancora evidenze limitate provenienti da studi clinici controllati sull'uso degli antipertensivi in tali condizioni. Inoltre nel corso degli anni il trattamento si è evoluto dall'uso di misure estreme con il trattamento endovenoso a persino la nefrectomia a quello dei moderni agenti antipertensivi, anche e soprattutto per via orale.

Questa recensione presenta l'aspetto storico e il background fisiopatologico su cui la gestione farmacologica dell' MHT è spesso basata, sottolinea i limiti delle linee guida attuali, propone un altro approccio sulla base dei RAS-I e sottolinea l'importanza di un

registro internazionale.

Il messaggio

Gosse e coll. riferiscono la loro esperienza, che si basa sulla gestione dell' MHT di più di 20 anni con gli ACE-I a basse dosi iniziali, seguite da titolazione forzata nelle prime 36-72 ore. Sempre Gosse e coll., riconoscendo che ci sono limitate evidenze sulla MHT e sulla sua gestione, ci informano che è stato avviato un potenziale registro in Francia, che sperano di estendere agli altri paesi europei.

Per approfondire

STORICO E ATTUALE GESTIONE FARMACOLOGICA

Malattie disperate, misure disperate

Il sottotitolo riassume bene l'atteggiamento terapeutico assunto in passato per la gestione dell'MHT: si è cercato di colpire il sale con una severissima dieta di Kempmner a base di riso e frutta, si è cercato di agire attraverso la stimolazione barocettoriale, quindi colpendo l'attività simpatica, e di agire sui reni addirittura con la nefrectomia bilaterale, in certe situazioni particolarmente pericolose. Ora, con gli attuali farmaci antipertensivi, si possono ottenere risultati simili con terapie molto meno invasive.

Negli anni 50 sono stati introdotti i ganglioplegici e poi la reserpina come agenti simpaticolitici e l'idralazina come vasodilatatore. Il miglioramento della prognosi veniva attribuito al miglioramento delle condizioni cardiache, ma poi l'interesse si è spostato sul rene, e con l'introduzione dall'emodialisi le cose sono ulteriormente migliorate. Con questi trattamenti la funzione renale migliorava notevolmente, tanto che secondo alcuni report qualche paziente non aveva avuto più necessità della dialisi. Negli anni più recenti, l'introduzione di nuove terapie ha permesso di controllare ancora meglio la malattia e soprattutto ci è resi conto che, a parte certe situazioni pericolose per la vita, come l'edema polmonare acuto, l'encefalopatia, la dissecazione aortica, era preferibile una riduzione graduale della pressione, che si poteva ottenere anche con la terapia orale: abbassamenti troppo rapidi della pressione, con farmaci come il diazossido, potevano essere pericolosi; è stato poi introdotta la terapia per infusione che permetteva di controllare la pressione minuto per minuto (nitroprussiato). Comunque la terapia orale si è sempre più affermata e i farmaci più indicati sono risultati gli inibitori del sistema Renina Angiotensina (RAS-I).

Purtroppo le linee guida non si sono mai espresse chiaramente, e pian piano il termine "ipertensione maligna" è stato sostituito dai termini come "urgenze" ed "emergenze" ipertensive, che non sono propriamente la stessa cosa, perché sono differenti concetti senza un meccanismo fisiopatologico comune.

Linee guida attuali

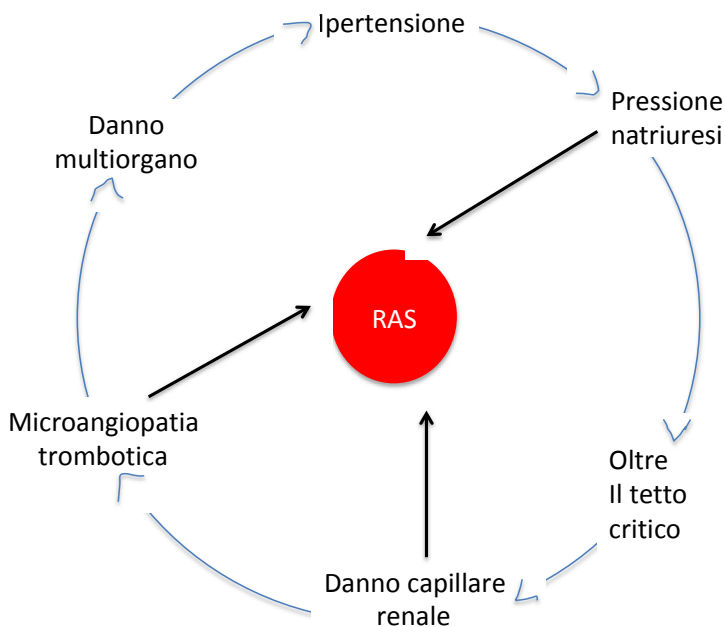
In assenza di evidenze da studi clinici, non abbiamo linee guida formali sul trattamento della MHT; tuttavia, l'attuale consenso degli esperti raccomanda l'infusione endovenosa precoce di agenti antipertensivi: labetalolo, nicardipina, e urapidil sono gli antipertensivi più usati per via endovenosa.

Nel complesso, l'obiettivo della gestione clinica è quello di ridurre *progressivamente* la pressione (PA) al di sotto di 140/90 mmHg entro 2-3 giorni. Devono essere evitate riduzioni drastiche e improvvise della PA poiché possono aggravare le lesioni ischemiche. Una volta che l'obiettivo pressorio venga raggiunto, il trattamento antipertensivo orale viene progressivamente introdotto a discrezione del medico, ma viene ribadito che al momento mancano linee guida e/o percorsi clinici per guidare la transizione da farmaci per via endovenosa a farmaci per via orale.

Fisiopatologia

La risposta iniziale alle lesioni renali è l'attivazione della RAS. Questa rapida attivazione produce un circolo vizioso che esacerba le lesioni renali e vascolari negli altri organi con danno influenzato dai meccanismi locali di autoregolazione.

La fisiopatologia viene schematizzata nella figura, ispirata al testo (modificata)



TRATTAMENTO ORALE PER L'INIBIZIONE DEL RAS.

Come descritto in precedenza, i pazienti con MHT possono trarre beneficio dall'inibizione del RAS; tuttavia, nessuno studio controllato in tal senso è stato eseguito. Grosse e coll. propongono perciò un loro schema, che adottano dal 1995, anno in cui hanno sviluppato un protocollo empirico per il trattamento dell'MHT con ACEI orali.

Le evidenze dalla fisiopatologia della MHT e l'esperienza clinica hanno suggerito che dovrebbero essere iniziati i RAS-I il prima possibile per limitare il danno d'organo. Inoltre, la maggiore prevalenza di ipokaliemia in questi pazienti, spesso con funzione renale gravemente compromessa, ha fornito ulteriore supporto per l'uso di RAS-I.

Ecco il protocollo proposto:

I GIORNO

- 1,25 mg di ramipril con un attento monitoraggio della PA, seguito da titolazione forzata
 - 2,5 mg a 6 ore
 - 5 mg a 12 ore

PROTOCOLLO

SECONDO GIORNO

- 10 mg a 24 ore, e dose massima di 10 mg due volte al giorno .

Il target PAS è compreso tra 140 e 180 mmHg entro le prime 48 h.

Raccomandazioni

- Alla dose massima di ramipril, se la PAD rimane più di 140 mmHg, dovrebbero essere somministrati i bloccanti dei canali del calcio (CCB).
- La terza classe di farmaci - diuretico tiazidico – non viene mai prescritta fino al terzo giorno, quando l'ipovolemia non è più una preoccupazione. Se necessario, vengono somministrati 25 mg di spironolattone .
- I beta-bloccanti vengono introdotti o continuati, se richiesto da specifica indicazione.
- La funzione renale e i livelli di potassio dovrebbero essere monitorati quotidianamente.
- L'infusione salina viene iniziata al momento del ricovero se il paziente si presenta con segni di ipovolemia.
- In caso di importante calo della PA (PAS <130 mmHg) o disfunzione renale, il percorso raccomanda di iniziare l'infusione di soluzione salina, sospendere il ramipril, e richiedere immediatamente l'imaging Doppler dell'arteria renale (se non eseguito in precedenza).

Questo percorso clinico è stato valutato su 168 pazienti con MHT reclutati tra il 1995 e il 2015 e i risultati sono stati buoni con una sopravvivenza a 5 anni del 90% dei casi. Stessi risultati nell'evitare l'insufficienza renale terminale.

Un altro vantaggio di questo protocollo è che può essere eseguito facilmente e con costi minimi, fatto che lo rende adatto a vari contesti clinici tra cui l'utilizzo in paesi in via di sviluppo in cui la prevalenza di MHT è elevata.

CONCLUSIONE

Con i progressi nei trattamenti antipertensivi l'MHT è diventata sempre più rara. Tuttavia, molti pazienti ancora vanno soggetti a MHT, e gli AA riferiscono che nel loro dipartimento sono in aumento.

Evidenze limitate suggeriscono che la MHT deve essere riconosciuta e trattata precocemente per ridurre al minimo danno d'organo. Tuttavia, il modo migliore per abbassare la PA in questi pazienti rimane poco chiaro. Comunque gli AA hanno dimostrato, nella loro esperienza personale, che gli ACE-I orali in dose crescente sono efficaci e ben tollerati e hanno una base di evidenze comparabili con i trattamenti antipertensivi per via endovenosa. In Francia è stato istituito un registro che si spera in futuro di estendere ai paesi europei e che porti a una migliore comprensione e a un migliore trattamento di questa grave forma di ipertensione.

The pharmacological management of malignant hypertension

Gosse e coll.

Journal of Hypertension 2020, 38:2325–2330

❖ 5. Concordanza tra la pressione rilevata nello studio SPRINT e quella rilevata nella routine pratica

BP Blood Pressure	Premessa
EHR Electronic Health Records	Sappiamo che nello studio SPRINT la BP è stata misurata dopo 5 minuti di riposo in ambiente silenzioso utilizzando un sistema con dispositivo oscillometrico automatizzato, una postura corretta dei partecipanti, misura e posizionamento appropriati del bracciale e una media di 3 letture. In genere però questa metodica non viene seguita nella pratica clinica routinaria, portando quindi ad una possibile sovrastima dei livelli di BP con conseguente ipertrattamento. Questa discrepanza tra la misurazione routinaria e le misurazioni dello SPRINT ha portato alcuni a sostenere che l'obiettivo intensivo di una SBP a meno di 120 mmHg potrebbe corrispondere a un obiettivo <140 mmHg nella pratica di routine. La questione è importante, visto che della discrepanza si è tenuto conto anche nel rationale delle linee guida 2017 ACC/AHA che hanno raccomandato un target <130 mmHg, cioè un livello 10 mmHg superiore all'obiettivo intensivo dello SPRINT.
SPRINT Systolic Blood Pressure Intervention Trial	

Gli studi che hanno confrontato le misurazioni della BP effettuate con la "qualità della ricerca" con stime corrispondenti nella pratica clinica di routine sono difficili da interpretare. Le BP in questi studi non sono state in genere misurate nello stesso giorno e, anche quando misurate nello stesso giorno, sono state raramente

ottenute in modo casuale. Inoltre, le BP cliniche di routine sono spesso state ottenute al momento di un rinvio ad un ABPM o a uno specialista della ipertensione, con settimane o mesi di anticipo che hanno separato le misurazioni di routine dalle successive letture effettuate rispettando la “qualità della ricerca”.

Ma ormai siamo nell’era dei dispositivi elettronici (EHR) e lo SPRINT è uno dei primi grandi studi randomizzati di trattamento dell’ipertensione condotti in questa era, e ciò ha permesso un confronto tra le due metodiche. Ed ecco che come parte di uno studio accessorio SPRINT, gli AA hanno collegato i dati dei dispositivi elettronici con i dati dello SPRINT e hanno utilizzato le informazioni ottenute per valutare la concordanza tra le BP acquisite con le due metodiche e per valutare se le discrepanze rilevate di qualsiasi tipo si discostino dalla pressione arteriosa target dello studio.

Il messaggio

Qual è la concordanza tra le misurazioni cliniche routinarie della BP effettuate con con EHR e la BP dello SPRINT, e se c’è una discordanza, questa varia in base al target pressorio del trial?

In questo studio prognostico di 3.074 partecipanti con 3 o più misurazioni ambulatoriali che confronta i dati EHR con i dati dello SPRINT, la SBP media registrata con i dispositivi EHR era superiore a quella riscontrata nel trial. La differenza tra la BP registrata con gli EHR e la BP del trial variava ampiamente in base al sito.

In pratica questi risultati evidenziano l’importanza di una corretta misurazione della BP e le potenziali carenze di un confronto tra la BP misurata dal trial con le misurazioni della BP effettuata con gli EHR.

Per approfondire

Studio prognostico osservazionale che confronta le informazioni ottenute con gli EHR con quelle dello SPRINT in 49 dei 102 siti SPRINT dall’8 novembre 2010 al 20 agosto 2015 su 3.074 adulti di 50 anni o più con ipertensione senza diabete o una storia di ictus.

BP misurata nella pratica clinica di routine e nello SPRINT.

RISULTATI

I dati EHR sono stati ottenuti per 3.074 partecipanti [2.482 uomini (80,7%); età media (SD), 68,5 (9,1) anni] con 3 o più misurazioni ambulatoriali con EHR e le misurazioni del trial. Nel periodo compreso tra la visita dello studio a 6 mesi e la fine dello studio d’intervento,

- la SBP media ottenuta nel gruppo di trattamento intensivo con l’EHR rispetto alla pressione misurata durante le visite del trial era di 7,3 mmHg superiore; *95%CI da 7,0 a 7,6 mmHg*
- la differenza media tra la SBP registrata con EHR e quella registrata nella visita del trial era minore per i partecipanti al gruppo di trattamento standard; *4,6 mmHg
95%CI da 4,4 a 4,9 mmHg*
- L’analisi di Bland-Altman ha dimostrato uno scarso accordo tra la BP con EHR e la BP del trial, con ampi intervalli di accordo che vanno da circa -30 mmHg a 45 mmHg in entrambi i gruppi di trattamento. Inoltre, la *Il metodo di J. M. Bland e D. G. Altman è finalizzato alla verifica se due tecniche di misura sono*

differenza tra la BP registrata nell'EHR e la BP del trial variava ampiamente in base al sito. *comparabili.*

CONCLUSIONI

La pressione arteriosa misurata nella pratica clinica di routine con i dispositivi elettronici era generalmente superiore alle misurazioni della BP rilevata nella visita durante lo studio SPRINT, con maggiori differenze medie di SBP evidenti nel gruppo di trattamento intensivo.

C'era un livello elevato costante di eterogeneità tra le BP registrate con l'EHR e le BP del trial, con una variabilità significativa nel tempo, all'interno dei partecipanti e tra i vari siti dello studio.

Questi risultati evidenziano l'importanza di una corretta tecnica di misurazione della BP e l'incapacità di applicare un comune fattore di correzione (cioè, quei 10 mmHg circa raccomandati dalle LG ACC/AHA 2017) per avvicinare le stime della BP alla qualità della ricerca.

Le metodiche EHR e quella utilizzata nello SPRINT non danno risultati omogenei, soprattutto nel gruppo di trattamento intensivo

COMMENTO EDITORIALE

In questo numero di JAMA International Medicine, Drawz e coll riportano i dati dallo SPRINT confrontando la BP misurata nel trial con la BP office ottenuta durante la pratica clinica di routine.

Sappiamo che lo SPRINT è stato interrotto precocemente subito dopo che un'analisi ad interim ha mostrato che un target office di SBP inferiore a 120 mm Hg aveva ridotto gli eventi e la mortalità per tutte le cause rispetto a un obiettivo di SBP standard inferiore a 140 mmHg. Sappiamo però che nella pratica quotidiana la misurazione della BP ottenuta con la metodica dello SPRINT è lontana dalla realtà. Ma questa mancata osservazione di una corretta metodica (o almeno di una metodica comunemente osservata) può portare a sovrastimare i dati pressori,

“Sappiamo però che nella pratica quotidiana la misurazione della BP ottenuta con la metodica dello SPRINT è lontana dalla realtà.”

Nella pratica di routine, diversi approcci alla misurazione della BP possono essere utilizzati, anche auscultatorio o oscillometrico; se vengono utilizzati dispositivi oscillometrici, potrebbero non essere convalidati per accuratezza; vengono spesso utilizzati bracciali di dimensioni inadeguate; cinque minuti di riposo tranquillo prima della misurazione sono rari; i piedi dei pazienti spesso pendono dal lettino senza supporto per la schiena, e solo 1 o 2 letture della BP vengono ottenute. Di conseguenza, piccoli studi hanno già dimostrato questi comportamenti portano a una BP di routine office superiore, presumibilmente associata ad errori di misurazione.

Difetti delle rilevazioni routinarie

Questo fatto ha importanti implicazioni perché può essere associato a una pressione arteriosa office non accurata e a un trattamento eccessivo con farmaci antipertensivi.

I dati dello studio sottolineano quanto riportato da decenni di letteratura: la BP di routine office e la BP rilevata con la “ qualità della ricerca” sono misure diverse ed evidenziano il principale divario tra i dati di studi clinici pratici e quelli di ricerca.

la BP di routine office e la BP rilevata con la “ qualità della ricerca” sono misure diverse ed evidenziano il principale divario tra i dati di studi clinici pratici e quelli di ricerca.

Il modo preciso di agire su questo divario rimane un'importante sfida. L'applicazione di un semplice "fattore di correzione" per ogni individuo, sebbene conveniente e attraente, ignora la variabilità del paziente (inclusi alcuni individui che hanno BP di routine che è inferiore alla BP di qualità della ricerca) e potenziali differenze tra donne e uomini.

Come dimostrato di Drawz et al, le differenze tra la SBP di routine e quella della ricerca SBP tra i partecipanti non necessariamente si applicano a ogni individuo. Sforzi per la formazione personale nella corretta misurazione della PA (per approssimare più da vicino accuratezza della misurazione di prova), sebbene ben intenzionati, possono non tradursi in miglioramenti su larga scala e prolungati della misurazione della BP

Non si può generalizzare un fattore di correzione

C'è una serie di importanti limitazioni allo studio di Drawz e coll.

1. In primo luogo, la maggior parte dei siti di studio era all'interno di Veterans Centri per gli affari, e poiché questa popolazione era in modo schiacciante costituita da maschi, meno di 1 su 5 partecipanti allo studio erano donne. Gli autori riconoscono questa limitazione, così come nello studio mancano dati sui potenziali meccanismi che spiegano la differenza di sesso osservata tra la BP di routine in ufficio e BP di "qualità della ricerca". Questa scoperta merita sicuramente maggiori indagini come il meccanismo alla base delle differenze della BP tra uomini e donne, che rimane poco chiaro.
2. Secondo, le misurazioni non sono state ottenute nella stessa occasione; pertanto, può esserci una variabilità temporale nelle misurazioni della BP associato ai risultati osservati. Nonostante tali limitazioni, Drawz e coll. dovrebbero essere elogiati per il loro impegno in uno studio che integra i dati delle cartelle cliniche elettroniche con dati di trial clinici e conferma la persistente sfida di applicare alla pratica clinica di routine i rigorosi protocolli adottati per le sperimentazioni cliniche.

Limitazioni

Punti di forza

Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice

Drawz e coll

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5028

❖ 6. Siamo sicuri di saper leggere un ECG?

Una revisione sistematica e una metanalisi

Premessa

L'elettrocardiografia è il test diagnostico cardiovascolare più comunemente eseguito e l'interpretazione dell'elettrocardiogramma (ECG) è una capacità essenziale per la maggior parte dei medici. L'interpretazione di un ECG è un compito complesso che richiede l'integrazione di conoscenze di anatomia,

Nonostante l'importanza di questo test diagnostico e di diverse prese di posizione riguardanti l'educazione all'interpretazione

elettrofisiologia e fisiopatologia, riconoscimento di pattern visivi e ragionamento diagnostico.

dell'ECG, mancano prove riguardanti le tecniche ottimali per l'addestramento, la valutazione e il mantenimento di questa capacità

Nonostante l'importanza di questo test diagnostico e di diverse prese di posizione riguardanti l'educazione all'interpretazione dell'ECG, mancano prove riguardanti le tecniche ottimali per l'addestramento, la valutazione e il mantenimento di questa capacità. È utile quindi conoscere, in vista di programmi di aggiornamento e addestramento, l'accuratezza-affidabilità dei medici e dei medici in formazione nell'interpretazione degli ECG.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2003 riscontrò frequenti errori e disaccordi nelle interpretazioni dell'ECG dei medici come riportato in 32 studi. Tuttavia, tale revisione non offriva una sintesi quantitativa dei risultati e ora ha 18 anni. Altre recensioni delle interpretazioni ECG dei medici si sono concentrate sugli interventi di formazione piuttosto che sull'accuratezza.

Lo scopo dello studio in questione (parte di una più ampia revisione sistematica dell'educazione all'ECG) è stato di identificare e riassumere sistematicamente le ricerche pubblicate, in contesti controllati, che misurano l'accuratezza delle interpretazioni ECG dei medici.

Il messaggio

Questa revisione sistematica e questa metanalisi hanno identificato 78 studi che hanno valutato l'accuratezza delle interpretazioni ECG dei medici in un contesto (test) controllato. I punteggi di accuratezza variavano ampiamente tra gli studi, dal 4% al 95%. L'accuratezza mediana in tutti i livelli di formazione era relativamente bassa (54%) e i punteggi sono aumentati come previsto con la formazione e la specializzazione progressiva (studenti di medicina, residenti, medici nella pratica non cardiologica e cardiologi).

I punteggi valutati dopo un intervento di formazione erano leggermente più alti ma sono rimasti bassi (mediana, 67%). Questi risultati hanno implicazioni per l'addestramento, la valutazione e la definizione di standard nell'interpretazione dell'ECG.

Per approfondire

Diverse revisioni hanno esaminato la formazione sull'interpretazione dell'ECG, documentando una migliore accuratezza dopo il training rispetto a nessun intervento e valutando l'efficacia comparativa di diverse modalità e metodi didattici. L'unica revisione precedente dell'accuratezza delle interpretazioni dell'ECG dei medici ha rilevato 32 studi di tirocinanti post-laurea e medici pratici; a quel rapporto, gli AA hanno aggiunto 46 studi, una popolazione ampliata (l'aggiunta di studenti di Medicina), una solida sintesi quantitativa e visualizzazioni dettagliate dei dati. Sono state riscontrate evidenze di validità limitata per le misure di outcome originali, come è stato precedentemente riportato per valutazioni educative in altri domini, comprese le capacità cliniche, la formazione continua e le valutazioni basate su simulazioni.

Identificare e riassumere la ricerca pubblicata sull'accuratezza delle interpretazioni ECG dei medici

Fonti dei dati Una ricerca di PubMed / MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL (Central Register of Controlled Trials), PsycINFO, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health), ERIC (Education Resources Information Center) e Web of Science è stata condotta per gli articoli pubblicati dalla creazione del database al 21 febbraio 2020.

Selezione dello studio Di 1138 articoli inizialmente identificati, sono stati selezionati 78 studi che hanno valutato l'accuratezza delle interpretazioni ECG dei medici o degli studenti di Medicina in un contesto di test.

I dati sullo scopo dello studio, sui partecipanti, sulle caratteristiche della valutazione e sui risultati sono stati estratti e la qualità metodologica è stata valutata con lo strumento di qualità dello studio di ricerca sull'educazione medica. I risultati sono stati raggruppati utilizzando una meta-analisi a effetti casuali.

Outcome:

Accuratezza dell'interpretazione dell'ECG.

Risultati

Di 1.138 studi inizialmente identificati, 78 hanno valutato l'accuratezza dell'interpretazione dell'ECG. In tutti i livelli di formazione, l'accuratezza mediana è stata del

- 54% sulle valutazioni pre-addestramento
- 67% su valutazioni post-allenamento.

intervallo interquartile (IQR), dal 40% al 66%;
n = 62 studi
IQR dal 55% al 77%;
n = 47 studi

La precisione variava ampiamente tra gli studi.

L'accuratezza aggregata per le valutazioni preliminari è stata del

- 42,0% per gli studenti di medicina
- 55,8% per i residenti
- 68,5% per medici praticanti
- 74,9% per i cardiologi.

95%CI da 34,3% a 49,6%;
n = 24 studi;
 $I^2 = 99\%$
95%CI da 48,1% a 63,6%;
n = 37 studi;
 $I^2 = 96\%$
95%CI da 57,6% a 79,5%;
n = 10 studi;
 $I^2 = 86\%$
95%CI da 63,2% a 86,7%;
n = 8 studi;
 $I^2 = 22\%$

Conclusioni

I medici a tutti i livelli di formazione presentavano carenze nell'interpretazione dell'ECG, anche dopo interventi educativi. Una migliore educazione attraverso il continuum della pratica sembra giustificata. Un'ampia variazione nei risultati potrebbe riflettere differenze reali nella formazione o abilità o differenze nella progettazione della valutazione.

Commento finale

L'accuratezza dell'interpretazione variava ampiamente tra gli studi, dal 49% al 92% per i cardiologi e ancora di più per altri gruppi. L'elevata variabilità persisteva dopo l'addestramento. Questa scoperta suggerisce un ruolo per una maggiore standardizzazione nell'educazione all'interpretazione dell'ECG.

Necessaria maggiore standardizzazione nell'educazione all'interpretazione dell'ECG.

Un accordo nazionale o internazionale sulle competenze pertinenti, lo sviluppo e la diffusione di risorse di formazione e strumenti di valutazione che incarnino le migliori pratiche educative e l'adozione di un paradigma di apprendimento della padronanza (basato sulle competenze) potrebbero aiutare a colmare questi divari di prestazioni. Poiché gli ECG possono essere simulati perfettamente in un ambiente

Accordi nazionali o internazionali sulle competenze

digitale, le risorse educative online possono rivelarsi particolarmente utili e facilmente condivise. Queste risorse potrebbero includere una formazione adattiva che tiene conto della variazione delle prestazioni di base e del tasso di apprendimento e mira al raggiungimento di un benchmark definito (padronanza). Inoltre, date le informazioni disponibili, è difficile distinguere le vere differenze nell'abilità o nella formazione dei medici dalle differenze nella selezione dell'ECG (campionamento tra domini e difficoltà) e nella calibrazione del test.

Formazione online

I dati nel presente studio evidenziano almeno 4 ulteriori aree di miglioramento nella valutazione dell'interpretazione dell'ECG.

4 AREE DI MIGLIORAMENTO

1. Quasi tutti i test sono stati sviluppati de novo per un dato studio e non sono mai stati utilizzati di nuovo; l'adozione o l'adattamento di test utilizzati in precedenza semplificherebbe lo sviluppo dei test e faciliterebbe i confronti tra studi.

Ogni studio aveva un suo test

2. I test erano generalmente brevi (mediana, 10 ECG), il che limita l'affidabilità e la precisione delle stime. Rispetto alle oltre 120 affermazioni diagnostiche catalogate dall'American Heart Association o ai 37 schemi ECG comuni ed essenziali identificati nelle recenti linee guida, un test di 10 elementi sembra improbabile che rappresenti completamente il dominio.

I test erano troppo corti

3. I ricercatori hanno utilizzato raramente procedure robuste per confermare la risposta corretta, come la revisione di esperti indipendenti e il consenso o l'uso di dati clinici.

Le procedure di conferma non erano robuste

4. Le validità delle evidenze in generale sono state riportate raramente. Oltre ai passaggi sopra menzionati riguardanti il contenuto delle valutazioni ECG, gli AA suggeriscono di riportare evidenze a supporto della loro struttura interna (es. affidabilità) e delle relazioni con altre variabili

La validità delle evidenze?

Punti di forza e limiti riconosciuti dagli AA

Punti di forza.

Questi includono l'uso di studi che rappresentano una vasta gamma di disegni di studio, una ricerca della letteratura supportata da un bibliotecario addestrato in revisioni sistematiche, revisioni duplicate in tutte le fasi e una solida sintesi quantitativa con sottogruppi pianificati e analisi di sensibilità.

PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

Limiti.

Come per tutte le revisioni, le informazioni ottenute sono limitate dalla qualità metodologica e di reporting degli studi originali. I test utilizzati per valutare l'accuratezza dell'interpretazione variavano ampiamente e spesso non erano ottimali; tuttavia, quando l'analisi era limitata agli studi che utilizzavano approcci più robusti per selezionare gli ECG e confermare le risposte corrette, i risultati erano sostanzialmente invariati. Gli AA hanno trovato prove di validità limitata per le misure di outcome originali. È stata notata anche una scarsità di risultati per i medici praticanti.

PUNTI DEBOLI DELLO STUDIO

Le informazioni ottenute sono limitate dalla qualità metodologica e di reporting degli studi originali

Non è stata trovata una differenza di accuratezza tra test più e meno difficili. Lo studio è stato limitato ai medici, riconoscendo che anche un'ampia gamma di non medici, inclusi infermieri, assistenti medici e paramedici, interpreta l'ECG.

Non sono solo i medici ad

I risultati della metanalisi non devono essere interpretati come una stima o un suggerimento dell'esistenza di un unico vero livello di accuratezza nell'interpretazione dell'ECG del medico; in effetti, la variazione tra gli studi nelle diagnosi e nelle difficoltà (con difficoltà talvolta prese di mira deliberatamente dagli investigatori) stabilisce che non è così.

Conclusioni

I medici a tutti i livelli di formazione presentavano carenze nell'interpretazione dell'ECG, anche dopo interventi educativi. Il miglioramento sia dell'addestramento che della valutazione dell'interpretazione dell'ECG sembra giustificato, in tutto il continuum della pratica. Competenze standardizzate, risorse educative e benchmark di padronanza potrebbero affrontare tutte queste preoccupazioni.

Accuracy of Physicians' Electrocardiogram Interpretations: A Systematic Review and Meta-analysis

Cook e coll

JAMA Intern Med. 2020; 180(11):1461-1471. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3989

❖ **7. Interazione del SARS-CoV-2 e altri coronavirus con l'ACE-2 e loro importanti recettori.**

ACE-2
Angiotensin-
converting
enzyme-2

L'entità dell'epidemia di COVID-19 e la potenziale gravità del suo decorso clinico ha portato a una raffica di ricerche scientifiche su questo nuovo coronavirus e sul suo recettore ospite ACE2, un omologo dell'ACE che agisce su diversi substrati del sistema renna angiotensina.

rACE-2
ACE-2
ricombinante

Si è parlato in varie occasioni, anche da parte della stampa laica, del ruolo dell'ACE2 nella trasmissione e interiorizzazione del virus. Con una velocità senza precedenti, la ricerca scientifica ha scoperto la struttura del SARS-CoV-2 e il suo legame con il recettore ACE2. Nell'infezione da SARS-CoV-2, il dominio di legame del recettore della proteina virale S (spike) si lega all'ACE2 per entrare nella cellula ospite. L'espressione di ACE2 nei polmoni è relativamente bassa, ma è presente nei pneumociti di tipo II: un tipo cellulare dotato anche di TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Questa proteasi è fondamentale per l'aggancio della proteina S SARS-CoV-2 con ACE2 ed entrare nelle cellule.

Full-length ACE-2
ACE 2 a catena
intera

La revisione ha cercato di esaminare questo rapporto tra SARS-CoV-2 e ACE2 da quanto si è rapidamente sviluppato negli ultimi mesi. Anche se non si dovrebbe presumere che abbiamo un quadro completo del meccanismo di infezione SARS-CoV-2 e della sua interazione con ACE2, molto è stato appreso sulle implicazioni terapeutiche. Sono discussi brevemente le potenziali terapie volte a impedire al SARS-CoV-2 di raggiungere il recettore di membrana intero (full-length) ACE2 utilizzando come esca la proteina ACE2 solubile e altri potenziali approcci.

hACE2
human ACE2

SARS.CoV-2
Severe acute
respiratory
syndrome
coronavirus
*Coronavirus della
grave sindrome
respiratoria acuta-
2*

COVID-19
coronavirus disease

TMPS2
transmembrane

Trattandosi di una review non siamo in grado di dare un quadro completo in poche righe. Inoltre si è scritto tantissimo su questo argomento, come abbiamo accennato sopra, anche da parte della stampa laica, per cui ci siamo concentrati sull'ultimo capitolo, che è forse quello che può darci qualche elemento più nuovo.

Potenziali terapie in connessione con ACE2 per combattere l'infezione da SARS-CoV-2

Ci sono dati preliminari di pazienti con COVID-19 in cui livelli elevati di Ang II plasmatica erano correlati con il grado di danno polmonare. In modelli murini di danno polmonare acuto, allo stesso modo, l'Ang II aumenta nei tessuti polmonari quando l'ACE2 diminuisce. I primi studi preclinici sul virus respiratorio sinciziale e sui pazienti con infezione da influenza aviaria H5N1 suggerivano che il ripristino di ACE2 mediante infusione di ACE2 ricombinante (rACE2) sembrava invertire il peggioramento del danno polmonare. L'effetto protettivo del polmone potrebbe essere stato dovuto all'abbassamento dei livelli di Angio II dovuto all' (rACE2)

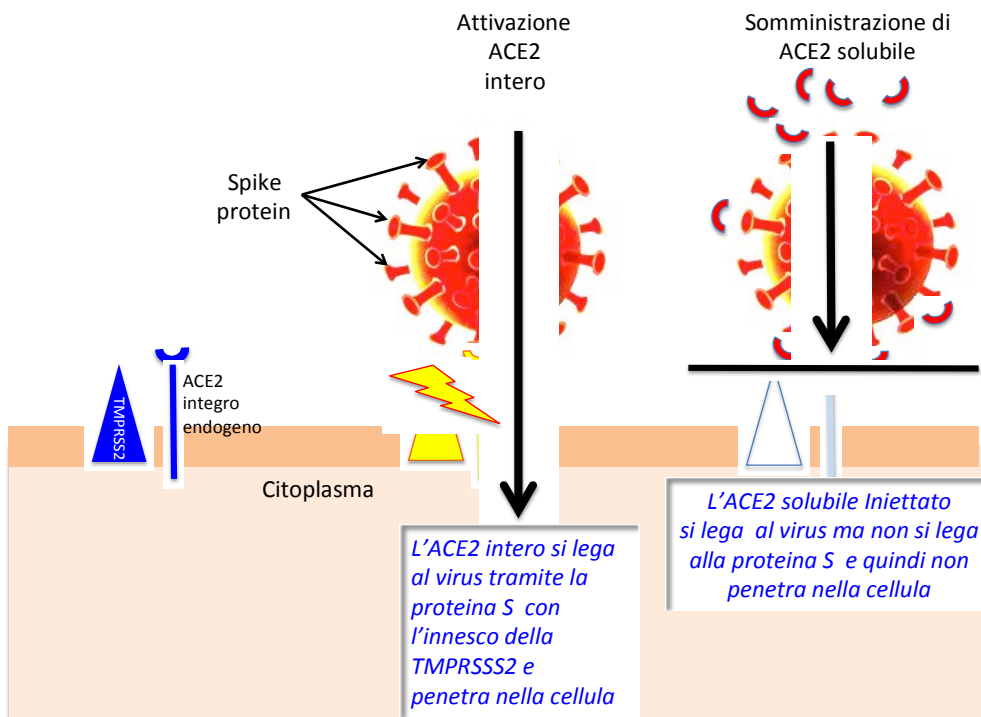
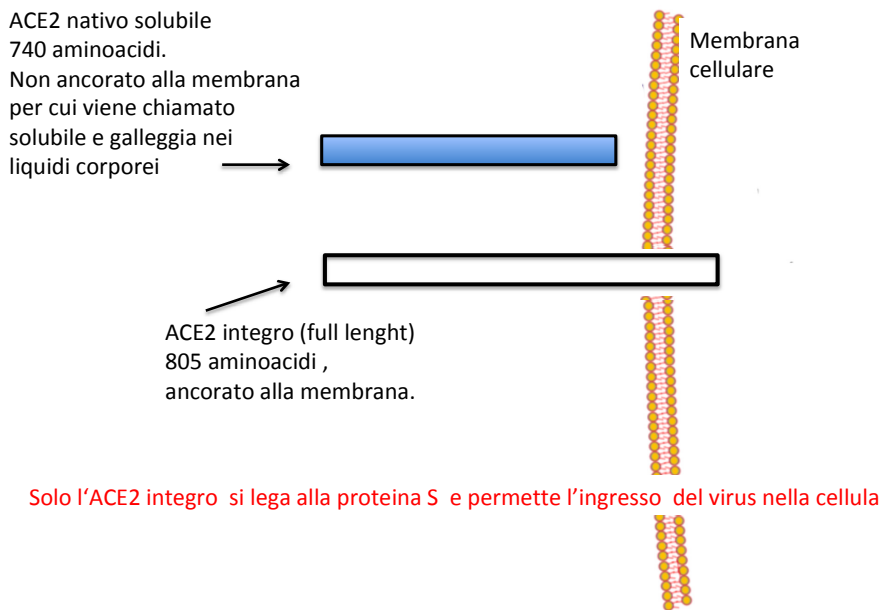
Il legame della proteina S SARS-CoV-2 all'ACE2 a lunghezza intera*, seguito dall'innesco della proteasi TMPRSS2, è necessario per la fusione e l'internalizzazione del complesso di spike ACE2 virali (Figura 3). Si dice spesso, principalmente da i primi risultati di Kuba et al. usando SARS-CoV per infettare i tessuti polmonari, che l'infezione da SARS-CoV causa uno stato di carenza di ACE2 a tutta lunghezza, che favorisce il danno polmonare. Le funzioni enzimatiche di ACE2 a tutta lunghezza proteggono dal danno d'organo tramite la scissione e l'eliminazione di Ang II e la formazione di Ang 1-7, così come il cleaving des arg⁹ BK (1-8), che è un peptide proinfiammatorio).

Nella sua forma integrale, ACE2 ha 805 aminoacidi, mentre nella sua solubile per, m ACE2 ha solo 740 aminoacidi.³¹ L'ACE2 solubile di solito è appena rilevabile nella circolazione o nei liquidi corporei. .

Poiché l'ACE2 esiste sia nelle forme circolanti legate alla membrana che solubili, una terapia proposta consiste nel somministrare la forma solubile dell'ACE2 per agire come esca e interferire con il legame di SARS-CoV-2 con l'ACE2 intero che è legato alla membrana. L'ACE2 solubile potrebbe essere somministrato tramite spray intranasale, inalazione nel polmone o per via sistemica per prevenire o trattare l'infezione da SARS-CoV-2. L'ACE2 solubile somministrato si legherebbe alla proteina S SARS-CoV-2, lasciando il virus con una minore quantità di proteina S disponibile per legarsi all'ACE2 intero nella membrana cellulare.

Vie di somministrazione dell'ACE2r

Finora abbiamo vari studi in vitro che sembrano molto promettenti, ma studi sull'animale e tantomeno sull'uomo ancora non ne abbiamo, anche se ce ne sono in corso.



Le figure sono tratte liberamente da quelle del testo

L'ACE2 ricombinante solubile ha un potenziale per molte indicazioni terapeutiche ma saranno necessari i dati sugli animali, che appunto ancora non abbiamo, per ottenere informazioni meccanicistiche in queste potenziali terapie..

ACE2 e malattie renali e complicazioni renali nella COVID-19

Nuove varianti ACE2 più corte sono in corso in studi sui topi per il trattamento delle malattie renali. Queste varianti ACE2 più brevi possono essere particolarmente utili per prevenire / curare la malattia renale associata a COVID-19.

La durata dell'azione dell'ACE2 solubile nativo umano inoltre è di poche ore. Invece l'emivita delle proteine ACE2 solubile può essere aumentata fondendola con Fc e altri tag. Gli AA stanno attualmente utilizzando questa metodica per il trattamento delle malattie renali e modelli murini sensibili all'infezione SARSCoV-2.

Un potenziale vantaggio aggiuntivo del trattamento con le proteine ACE2 solubili, inoltre, è la loro applicabilità ai futuri focolai di coronavirus simili alla SARS. La strategia di trattamento con l'ACE2 solubile eviterebbe il problema della correzione exoribonucleasi che interferisce con alcuni farmaci antiretrovirali: per es. una mutazione dell'RNA polimerasi dipendente dall'RNA virale in alcuni ceppi di SARS-CoV-2 renderebbe il virus resistente a terapie a base di nucleosidi come il remdesivir. Ecco che c'è spazio per esplorare le terapie di combinazione come remdesivir più proteine ACE2 solubili, come un modo per aumentare il beneficio terapeutico. Pertanto, sta crescendo l'interesse nel cercare di riequilibrare la proteina rACE2 con la rete RAS e potenzialmente contribuire a mitigare il danno polmonare, cardiaco e renale causato da COVID-19.

Altre applicazioni

Remdesivir+ ACE2 ricombinante

Si teme che la pressione arteriosa possa diminuire eccessivamente con la somministrazione di ACE2. Questa è sicuramente una preoccupazione quando l' Ang II viene somministrata per sostenere la BP, ma la somministrazione di ACE2 non influisce sulla BP nei soggetti normotesi. Va notato, tuttavia, che non ci sono ancora studi in vivo che dimostrino l'efficacia delle proteine ACE2 solubili e che il loro effetto neutralizzante in vitro non garantisce il successo in vivo.

Attenzione

non ci sono ancora studi in vivo che dimostrino l'efficacia delle proteine ACE2 solubili e che il loro effetto neutralizzante in vitro non garantisce il successo in vivo

La quantità di ACE2 solubile richiesta se somministrata per via sistemica può essere molto grande a meno che esso non venga somministrato direttamente ai tessuti mirati come lo spazio alveolare. Seguendo la proposta degli AA di utilizzare proteine ACE2 solubili, è stato suggerito, come approccio complementare, l'uso di piccole vescicole extracellulari per fornire ACE2 ai tessuti target.

Gli ACEI e gli ARB comunemente prescritti per controllare l'ipertensione non si legano all'ACE2.

Gli ACEI e gli ARB comunemente prescritti per controllare l'ipertensione non si legano all'ACE2.

Uno studio di coorte retrospettivo di Fosbøl e coll. ha rilevato che l'uso precedente di ACE inibitori o ARB in 4.480 pazienti diagnosticati con COVID-19 non era significativamente associato a cambiamenti della mortalità. La maggior parte delle evidenze mostra che l'uso di questi agenti non aumenta la suscettibilità alle infezioni o ad un peggioramento del decorso in pazienti con COVID-19. Al contrario, si potrebbe sostenere che la continuazione dei RAS-I potrebbe essere utile nei pazienti con COVID-19 e sono in corso studi clinici prospettici a tale proposito. Comunque, quando vengono somministrati questi agenti, si dovrebbe stare attenti a somministrare proteine ACE2 solubili, che potrebbero provocare un eccessivo calo della BP, anche se attualmente non ci sono studi che abbiano esaminato questo problema.

Attenzione alle gravi ipotensioni con la somministrazione di ACE2r

Le opzioni terapeutiche promettenti includono l'uso di anticorpi monoclonali, la somministrazione di siero recuperato da pazienti COVID-19 e i bloccanti enzimatici degli attivatori della proteina S (TMPRSS2). Produrre un anticorpo monoclonale mirato contro SARS-CoV-2 era uno dei primi obiettivi terapeutici degli scienziati. Tuttavia, solo di recente c'è stata la prova di un anticorpo monoclonale umano che neutralizza il SARS-CoV-2. Questo anticorpo si lega al picco RBD, prevenendo l'attaccamento virale alle cellule bersaglio. Una simile opzione di trattamento mediata da anticorpi è la terapia con anticorpi policlonali, che trasfonde il siero da un paziente COVID-19 in un paziente esposto a SARS-CoV-2 per profilassi. Un vantaggio di questa opzione è che è immediatamente disponibile durante questa pandemia. Anzi, il plasma di convalescenti è stato benefico nelle 2 precedenti epidemie di coronavirus di SARS e MERS.¹¹⁵ Bloccare TMPRSS2, l'enzima di innesco della proteina della cellula ospite SARS-CoV-2 S — da un farmaco approvato per uso clinico in Giappone, camostat mesilato, è stato anche proposto ma non testato come intervento terapeutico.

Sieroprofilassi

Sono in corso molti studi per indagare sull'efficacia dei farmaci antivirali (p. es., remdesivir e favipiravir), agenti antinfiammatori (desametasone e statine), inibitori dell'interleuchina (tocilizumab e sarilumab) e anticoagulanti (eparina) per il trattamento di COVID-19. Questi possono avere qualche utilità clinica per diverse popolazioni e in diversi stadi della malattia. È possibile prevenire futuri focolai di coronavirus sviluppando un vaccino ad ampio spettro mirato contro epitopi conservati del β -coronavirus. C'è una pletera di possibili varietà di coronavirus emergenti da fonti zoonotiche, e questo sarà uno stimolante terapeutico e sforzo preventivo.

Antivirali

CONCLUSIONI

In conclusione, sebbene l'attuale pandemia di SARS-CoV-2 sia allarmante e senza precedenti nelle nostre vite, non è il primo e probabilmente non sarà l'ultimo focolaio di coronavirus. A causa di ciò ulteriori indagini su più trattamenti sono ragionevoli per prepararsi a un'altra pandemia. Le proteine ACE2 solubili che possono legare SARS-CoV-2 e altri coronavirus dovrebbero impedire che le particelle virali si leghino alla superficie tramite ACE2 integrale, necessario per l'ingresso cellulare e l'infezione. Ecco che saranno necessari studi sulle proteine ACE2 ricombinanti umane solubili con animali infetti o pazienti COVID-19 per dimostrarne l'utilità.

Conoscere meglio questi meccanismi potrà essere molto utili anche per epidemie da coronavirus future, che ci saranno, ci saranno....

Targeting diretti contro recettore ACE2 e TMPRSS2 necessari per l'ingresso virale possono fornire nuove opzioni da aggiungere all'intero spettro di trattamenti contro la pandemia. La comunità di ricerca sull'ipertensione con interessi di lunga data in particolare su RAS e ACE2 è pronta a contribuire alla comprensione e al trattamento delle infezioni da coronavirus che utilizzano ACE2 come il loro recettore per entrare nella cella.

Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor. Therapeutic Implications

Davidson e coll.

Hypertension. 2020;76:1339-1349. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256

❖ **8. La qualità del sonno derivata dall'accoppiamento cardiopolmonare è associato a miglioramenti della pressione arteriosa in pazienti con apnea ostruttiva del sonno ad alto rischio cardiovascolare**

AHI
apnea-hypopnea index

CPAP (continuous positive airways) CPC
Cardiopulmonary Coupling

HLSE
Healthy Lifestyle and Sleep Education

SDB
Sleep Disordered Breathing

SQI
Sleep Quality Index

L'indice di apnea-ipopnea (AHI) definito come eventi/ora è il metro tradizionale della gravità dell'apnea notturna, dell'idoneità al trattamento, delle risposte alla terapia e delle conseguenze previste nel lungo termine. Altri fattori come la durata della dispnea, l'ipossia legata agli eventi possono migliorare il suo valore predittivo. Invece valutazioni tradizionali sulla qualità del sonno come le fasi e i risvegli non sono state chiaramente correlate agli outcome cardiovascolari, probabilmente per l'ampia variazione nel grado di frammentazione del sonno, coerentemente con l'idea generale, per es., dell'importanza della qualità del sonno. Per valutare la quale sono disponibili metodi complementari. Questo articolo si concentra su un software basato su tecnologia cloud, lo SleepImage*, in considerazione del fatto che l'FDA ha autorizzato a generare automaticamente biomarcatori per valutare oggettivamente la qualità del sonno e diagnosticare i disturbi respiratori nel sonno (SBI) non solo in base all'AHI, ma anche in base all'indice di qualità del sonno (SQI).

AHI	Apnee
lieve	5-15
moderato	15-30
grave	> 30

**Il metodo SleepImage utilizza un software basato sull'accoppiamento cardiopolmonare (CPC) su calcoli e analisi spettrali di interazioni accoppiate tra due flussi fisiologici, entrambi fortemente modulati da meccanismi di regolazione autonoma del sonno (equilibrio simpatico-vagale) per la variabilità della frequenza cardiaca / del polso ed escursioni respiratorie [respirazione derivata dall'ECG / respirazione derivata dal pletismogramma (PLETH)] .*

L'ipotesi dello studio è che la qualità del sonno quantificata dall'analisi delle immagini dei segnali ECG predica il miglioramento delle conseguenze patologiche dell'OSA, in particolare, della pressione arteriosa media nelle 24 ore.

Gli AA hanno utilizzato la valutazione dei biomarcatori cardiaci nello studio (HeartBEAT) per testare l'ipotesi trattamento dell'apnea

*Studio Haert-BEAT
Heart Biomarker
Evaluation in Apnea
Treatment*

Il messaggio

La qualità del sonno può essere stimata da diversi metodi e in questo rapporto l'indice di qualità del sonno calcolato con l'analisi di accoppiamento cardiopolmonare ha dimostrato che i pazienti con qualità del sonno compromessa al basale hanno avuto più miglioramenti nella pressione arteriosa media con la terapia con CPAP rispetto ai pazienti con una buona qualità del sonno al basale.

In definitiva, i risultati supportano l'ipotesi che la qualità del sonno influisca sulla pressione arteriosa, indicando l'importanza di quantificarla oggettivamente, come parte della terapia OSA, nei pazienti con ipertensione arteriosa.

Per approfondire

Indagare se i cambiamenti nell'SQI valutato tramite analisi dell' accoppiamento cardiopolmonare influiscono sulla BP nei pazienti con OSA ad alto rischio cardiovascolare.

Si tratta di analisi secondaria di ECG e pulsossimetria [saturazione dell'ossigeno (SpO2)] dati dallo studio Heart BEAT, studio multicentrico, controllato, in pazienti con malattie cardiovascolari e OSA moderata-grave, in modo casuale assegnati

- all'intervento di stile di vita sano e all' HLSE (gruppo di controllo),
- CPAP (continuous positive airways)

o

- A supplementazione notturna di ossigeno.

I partecipanti con buon ECG ed SpO2 (n=241) non sono stati inclusi.

Risultati:

la terapia CPAP ha migliorato significativamente la BP, con netto miglioramento della pressione arteriosa media durante il sonno (MAP^{Sleep}) rispetto

- al supplemento di ossigeno notturno 3,92 (P= 0,012)

o

- alla terapia di educazione sullo stile di vita e sul sonno. 3,83 (P=0,016)

Quando stratificata sul basale-SQI, la terapia CPAP migliora

- sia la $MAP^{24\text{ ore}}$ 3.02 (P = 0,030)
- sia la MAP^{Sleep} 5,00 (P = 0,001)

nei pazienti con SQI basale compromesso (SQI <55).

Stratificando la coorte sulla base dei cambiamenti del SQI durante il periodo di studio ($SQI^{Baseline} - SQI^{Follow-up}$), controllando per sesso, età superiore a 60 anni, indice di apnea-ipopnea, SpO2 inferiore all'80%, pressione arteriosa basale e malattie cardiovascolari, sono state osservate differenze significative confrontando i gruppi che

- hanno migliorato l'SQI $SQI^{Baseline} < 55$
 $SQI^{Follow-up} \geq 55$

e

- peggiorato l'SQI $SQI^{Baseline} \geq 55$,
 $SQI^{Follow-up} < 55$

rispetto

- alla MAP^{24} 4.87 (P = 0,046)

• alla pressione diastolica media (MDP ²⁴)	4.42 (P=0.026)
• alla MAP ^{Wake}	6.36 (P=0.015)
• alla pressione sistolica media (MSP ^{Wake})	7.80 (P = 0,048)
• alla pressione diastolica media MDP ^{Wake}	5,64 (P =0,009),

Il miglioramento del SQI riflette l'entità dell'effetto positivo sulla pressione arteriosa che viene raggiunto principalmente attraverso l'inizio della terapia CPAP.

Conclusione:

Nei pazienti che partecipano allo studio Heart Beat la qualità del sonno derivata dall'accoppiamento cardiopolmonare ha avuto un impatto su MAP e MDP 24 ore su 24, nonché sulla pressione arteriosa durante la veglia,

Cardiopulmonary coupling-derived sleep quality is associated with improvements in blood pressure in patients with obstructive sleep apnea at high-cardiovascular risk

Magnusdottir, Hilmisson, and Thomas

Journal of Hypertension 2020, 38:2287–2294

❖ **9. HyperChildNET- COST Action: una rete per ricercare e studiare l'ipertensione nei bambini e negli adolescenti**

Sebbene la maggior parte degli eventi avversi si verifichi in età adulta, è ormai chiaro che l'ipertensione è un problema che può diventare evidente già nei primi anni di vita. Ma sebbene nessuno contesti l'importanza di step efficaci per identificare e gestire l'ipertensione nelle persone di mezza età e negli anziani, il problema della pressione nei bambini e negli adolescenti viene ancora relativamente trascurato. Bisogna dire che negli anni recenti qualcosa si è mosso (per es, sono state elaborate delle linee guida europee per l'ipertensione nell'infanzia e nell'adolescenza), ma nei prossimi anni sarà necessario impegnarsi in azioni concertate che forniscano nuove importanti evidenze. E dobbiamo farlo a livello europeo: la necessità di un'azione paneuropea definitiva per aumentare la massa di conoscenza nella prevenzione, diagnosi e cura della la pressione arteriosa elevata nei bambini e negli adolescenti è assoluta; pena, un procedere in ordine sparso, senza un consenso tra diversi domini di ricerca e penalizzando gli sforzi per introdurre cambiamenti nella pratica clinica. Invece un lavoro sincronizzato di conoscenza e di prevenzione potrebbe garantire non solo il miglioramento dell'aspettativa di vita, ma anche una migliore qualità della vita, e ridurre i costi per i sistemi sanitari pubblici, mantenendo le persone attive e sane.

Sebbene nessuno contesti l'importanza di step efficaci per identificare e gestire l'ipertensione nelle persone di mezza età e negli anziani, il problema della pressione nei bambini e negli adolescenti viene ancora relativamente trascurato.

COST ACTION: IL CASO DIHYPERCHILDNET

L'European Cooperation in Science and Technology (COST) è un'organizzazione di finanziamento per la creazione di reti di ricerca, denominate COST Actions. Queste reti offrono uno spazio aperto per la collaborazione tra scienziati in tutta Europa e oltre, dando così impulso a progressi nella ricerca e innovazione. COST Action

HyperChildNET (Network for BP research in children and adolescents) COST Action è una rete multidisciplinare e con partecipanti provenienti dall'Europa, che si concentra sull'argomento urgente che è l'ipertensione arteriosa in età pediatrica, avviando le attività nell'Ottobre 2020 e prorogandosi per 4 anni. COST Action promuoverà attività coordinate e collaborative su misure preventive personalizzate per bambini e adolescenti in Europa. HyperChildNET-COST Action

Il nucleo di HyperChildNET è costituito da un gruppo di ricercatori appartenenti al Gruppo di lavoro sull'ipertensione nei bambini e negli adolescenti della Società Europea dell'Ipertensione che ha già elaborato le Linee guida per l'ipertensione (ESH) nei bambini e negli adolescenti, con il coinvolgimento di altri esperti del settore.

COST Action contribuirà alla ricerca pionieristica in corso oltre che allo stato dell'arte affrontando le sfide più cruciali che influenzano la pressione arteriosa nei bambini e negli adolescenti.

HyperChildNET andrà oltre il gruppo di lavoro durante la sua durata prevista di 4 anni per:

1. fornire un approccio multidisciplinare e con molti attori, coinvolgendo industria, stakeholder, gruppi target (di pazienti), ricercatori e medici in azioni di rete;
2. ampliare il suo campo di applicazione con obiettivi più ambiziosi in considerazione di un approccio olistico di tutte le variabili coinvolte nella regolazione della pressione arteriosa nei bambini e negli adolescenti;
3. generare molte azioni di rete non affrontate dal gruppo di lavoro ESH, come missioni scientifiche a breve termine, scuole di formazione, apertura di seminari e azioni di divulgazione globale;
4. ampliare la comunità attraverso il coinvolgimento in HyperChildNET di ricercatori leader a livello mondiale insieme con giovani ricercatori in tutta Europa e altri partner internazionali.

LA SFIDA

Valutazione della prevalenza dell'ipertensione in Europa

Dagli anni '70, la prevalenza dell'ipertensione nei bambini è aumentata di quasi quattro volte. Si stima che la prevalenza di ipertensione nei bambini sia del 3,5% negli Stati Uniti, del 2,2-4,9% nell'Europa Centrale e del 13% nell'Europa Meridionale e Occidentale.

Definizione di ipertensione arteriosa nei bambini

Manca l'accordo sui valori soglia dell'ipertensione

La definizione di ipertensione nei bambini e negli adolescenti si basa ancora sulla normale distribuzione della pressione arteriosa in soggetti sani e non sulla morbilità cardiovascolare e mortalità o sul rischio di sviluppare un danno d'organo precoce.

Sono state pubblicate due nuove linee guida negli ultimi 4 anni. Entrambe concordano su una serie di questioni ma differiscono su diversi aspetti che hanno un impatto non marginale sulla pratica clinica, cioè

- la soglia di pressione (BP) che definisce l'ipertensione,
- la classificazione delle categorie BP, e di conseguenza,
- gli obiettivi terapeutici della BP.

Ciò contribuisce alla confusione tra i medici.

Misurazione accurata e identificazione precoce

Lo sviluppo di precisi protocolli di misurazione della BP, la valutazione dell'ipertensione e gli interventi terapeutici all'interno della popolazione pediatrica sono di vitale importanza per impedire che i bambini di oggi diventino ipertesi in età adulta.

Misurazioni della pressione arteriosa office

L'introduzione di metodi per valutare i valori della BP (24 ore ABPM e Home BP) che mostrano di essere migliori della classica misurazione office (quella finora più utilizzata) ha dato una nuova dimensione al problema. La fornitura di dati e approfondimenti comparativi sull'efficacia dell'utilizzo di qualsiasi nuova tecnica è obbligatoria, anche rispetto all'elevata prevalenza di danno d'organo indotto dall'ipertensione.

Validazione di dispositivi per la BP nei bambini

La misurazione accurata è quindi un elemento chiave per la valutazione di molte condizioni mediche, per una diagnosi affidabile e per un trattamento efficiente dell'ipertensione. Negli ultimi 3 decenni si sono sviluppate molte iniziative e recentemente, gli esperti AAMI, ESH e ISO hanno deciso di sviluppare un unico standard universalmente accettabile (AAMI / ESH / ISO), che sostituirà tutti i protocolli precedenti. *Questa importante iniziativa internazionale si concentra solo sull'età adulta e sull'età avanzata, ma serve come un buon esempio per realizzare gli obiettivi di questa proposta di COST Action nell'infanzia e nell'adolescenza.*

AAMI
*Association
for the Advancement of
Medical Instrumentation*

ESH
*European Society
Hypertension*

ISO
*International Organization
for
Standardization*

Valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione.

La valutazione del danno d'organo deve essere ottimizzata, cercando marcatori precoci. Sebbene le linee guida siano d'accordo che la valutazione del danno d'organo venga richiesta come parte della valutazione clinica in presenza di ipertensione, le evidenze attuali supportano solo l'albuminuria e l'ipertrofia ventricolare sinistra. Una migliore conoscenza di tutti questi processi può contribuire a ottimizzare gli interventi, a ridurre i danni agli organi e a migliorare

*Importanza della valutazione
oggettiva del danno d'organo*

la prognosi a lungo termine.

Strategie di prevenzione

Una rete multidisciplinare di professionisti con diversi punti di vista e capacità può contribuire a fare un passo avanti nel risolvere il grave problema di salute dell'ipertensione già dalle sue origini o prima che si manifesti il danno. Inoltre, l'importanza della programmazione apre nuove strade per comprendere come originino già dalla prima infanzia malattie come l'ipertensione arteriosa. Capire le interazioni tra genetica, vita fetale, ambiente psicosociale e fattori psicologici nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa è fondamentale.

APPROCCIO ALLA SFIDA

Progressi oltre lo stato dell'arte

Tutti i membri della rete e dei progetti di ricerca localmente collaboreranno a creare Working Groups per coordinare azioni di ricerca, scambi scientifici e conoscenza clinica, risultati della ricerca e migliori pratiche cliniche.

Al fine di promuovere gli obiettivi di ricerca previsti, HyperChildNET organizzerà conferenze, seminari, missioni scientifiche, scuole di formazione e produrrà rapporti, studi, guide, documenti strategici e azioni per contribuire a risolvere la sfida, perché sebbene l'ipertensione sia stata a lungo considerata una malattia dell'invecchiamento, la sua prevalenza è in aumento nei bambini e adolescenti: è importante sottolineare che le negative e potenzialmente gravi conseguenze di una pressione arteriosa elevata non sono limitate all'età adulta; infatti evidenze di danno d'organo, come l'ipertrofia del ventricolo sinistro e alterazioni vascolari patologiche sono state trovate anche nei bambini piccoli e già in bambini con BP alta di nuova diagnosi. Nei bambini con alta pressione arteriosa sono stati rilevati anche fini cambiamenti neurologici, che si manifestano come una riduzione della funzione cognitiva. E senza interventi, un'alta BP nell'infanzia farà aumentare il rischio di CVD prematura. Di conseguenza, efficaci interventi preventivi che vengono applicati all'inizio della vita faranno modificare la progressione della malattia.

Nei bambini con alta pressione arteriosa sono stati rilevati anche fini cambiamenti neurologici, che si manifestano come una riduzione della funzione cognitiva.

Valore aggiunto del networking

Nella situazione attuale, l'alta pressione arteriosa nei bambini e negli adolescenti è correlata a una vasta gamma di variabili, interne e ambientali, modificabili e non modificabili, genetiche e acquisite, che richiedono una prospettiva multidisciplinare che può essere fornita da una solida rete dei migliori professionisti in ogni campo e dagli approcci d'avanguardia proposti dagli Early Career Investigators. I componenti della rete sono esperti che riuniscono le competenze richieste e le prospettive necessarie per l'implementazione presso i gruppi di lavoro per raggiungere gli obiettivi attesi.

È chiaro che l'ipertensione arteriosa pediatrica contribuirà ulteriormente all'attuale epidemia di CVD a meno che non venga prestata l'attenzione meritata dai

responsabili politici, dagli operatori sanitari, dalle scuole, dai genitori, dai tutori e società nel suo insieme. HyperChildNET cerca di risolvere questo problema in uno dei più vulnerabili e preziosi settori della nostra società: i bambini, che dovrebbero essere in grado di fare affidamento su di noi per avere il futuro che meritano.

Network for blood pressure research in children and adolescents: A Cost Action

Empar Lurbea, on behalf of the HyperChild NET Network

Journal of Hypertension 2020, 38:2331–2334

❖ **10 Eventi cardiovascolari e costi col telemonitoraggio domiciliare della pressione e la gestione tramite farmacisti nell'ipertensione non controllata**

TI
Telemonitoring
Intervention

UC
Usual Care

L'ipertensione non controllata è una dei principali responsabili delle malattie cardiovascolari. Già uno studio cluster-randomizzato in 16 cliniche di assistenza primaria dimostrò che 12 mesi di telemonitoraggio domiciliare della BP in gestione con i farmacisti hanno diminuito la BP meglio delle cure usuali (UC) in un periodo di 24 mesi. Ora questo studio si spinge per oltre 5 anni .

Il messaggio

In questo follow-up di 5 anni di uno studio randomizzato, in cui 6 mesi di telemonitoraggio intensivo della BP a casa e la gestione dell'assistenza con la collaborazione del farmacista hanno abbassato la BP per circa 2 anni rispetto all'usual care ed è stata osservata una riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo di intervento di circa il 50% in 5 anni.

Sebbene la riduzione degli eventi cardiovascolari sia stata sostanziale, lo studio non ha avuto potenza per questo outcome e la riduzione è stata non statisticamente significativa. Tuttavia, se la riduzione degli eventi cardiovascolari non è stata una chance significativa, l'intervento a 5 anni si è comunque dimostrato economico, tanto da incoraggiare questo tipo di procedure.

Lo studio non ha raggiunto la significatività, ma il rapporto costo beneficio è tuttavia incoraggiante

Per approfondire

In un follow-up di 5 anni sono stati riportati

- gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, scompenso cardiaco ospedalizzato, rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare)
- i costi

Nell'intervento di telemonitoraggio (**gruppo TI, n = 228**), si sono verificati :

- 15 eventi cardiovascolari (5 IMA, 4 ictus, 5 scompensi cardiaci, 1 morte cardiovascolare) su 10 pazienti.

Nel gruppo **UC (n = 222)**, ci sono stati

- 26 eventi (11 IMA, 12 ictus, 3 scompensi cardiaci) su 19 pazienti.

L'incidenza dell'**endpoint composito cardiovascolare primario** era del

- 4,4% nel gruppo TI

contro

- 8,6% nel gruppo UC

di cui 2 rivascolarizzazioni coronariche nel gruppo TI e 10 nel gruppo UC,

L'incidenza dell'**end point composito cardiovascolare secondario** era del

- 5,3% nel gruppo TI

contro il

- 10,4% nel gruppo UC

*Odds ratio, 0,49
95%CI da 0,21 a 1,13
P = 0,09*

*Odds ratio, 0,48
95%CI da 0,22 a 1,08
P = 0,08*

Il modello di micro simulazione ha mostrato che la differenza negli eventi ha superato di gran lunga le previsioni basate sulla pressione arteriosa osservata.

I costi di intervento (in dollari USA nel 2027) erano \$ 1.511 per paziente.

In 5 anni, i costi stimati degli eventi sono stati di

- gruppo TI \$ 758.000
- gruppo UC \$ 1.538.000 *per un ritorno sull'investimento del 126% e un risparmio netto sui costi di circa \$ 1.900 per paziente.*

In conclusione,

il telemonitoraggio con la gestione del farmacista ha abbassato la BP e potrebbe ridurre i costi evitando eventi cardiovascolari in 5 anni.

Cardiovascular Events and Costs With Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management for Uncontrolled Hypertension

Margolis e coll.

Hypertension. 2020;76:1097- 1103. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15492.)