



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE

CICLO XXXII

COORDINATORE Prof. Matucci Cerinic Marco

Lo scompenso cardiaco nel paziente anziano:
l'esperienza di una Unità Scompenso Cardiaco dedicata.

Settore Scientifico Disciplinare MED/09

Dottoranda

Dott. Pratesi Alessandra

Tutor

Prof. Di Bari Mauro

Coordinatore

Prof. Matucci Cerinic Marco

Anni 2016/2020

*Alla mia famiglia,
a Samuele e Francesco,
alla mia bellissima vita.*

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1. Lo scompenso cardiaco nel paziente anziano	3
<i>1.1.1. Definizione e classificazione</i>	3
<i>1.1.2. Epidemiologia</i>	5
<i>1.1.3. Fisiopatologia ed eziologia</i>	6
<i>1.1.4. Clinica e diagnosi</i>	15
<i>1.1.5. Prognosi</i>	20
<i>1.1.6. Terapia</i>	21
1.2. Re-ospedalizzazioni: cause e fattori di rischio	25
1.3. Modelli assistenziali di continuità di cura nel post-dimissione	31
2. RICERCHE PERSONALI	38
2.1. Premessa e scopo della tesi	38
2.2. Materiali e metodi	38
<i>2.2.1. Soggetti dello studio</i>	39
<i>2.2.2. Dati raccolti</i>	39
<i>2.2.3. Outcome</i>	42
<i>2.2.4. Composizione dell'Unità Scompenso Cardiaco nell'Anziano e possibili percorsi assistenziali</i>	42
<i>2.2.4. Analisi statistica</i>	43
2.3. Risultati	44
<i>2.3.1. Caratteristiche della popolazione</i>	44
<i>2.3.2. Mortalità: analisi univariata e multivariata</i>	50
<i>2.3.3. Analisi su numero di ospedalizzazioni: t-paired test</i>	52
2.4. Discussione	54
2.4.1. Limiti dello studio.....	59
3. CONCLUSIONI	60
4. BIBLIOGRAFIA	61
5. RINGRAZIAMENTI	82

1. INTRODUZIONE

1.1. Lo scompenso cardiaco nel paziente anziano

1.1.1. Definizione e classificazione

Lo Scompenso Cardiaco (SC), in accordo con le ultime Linee Guida sullo SC acuto e cronico della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2016 [1], si definisce come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, astenia) accompagnati o meno da segni specifici (turgore giugolare, crepitii polmonari, edemi periferici), causata da anomalie cardiache funzionali e/o strutturali che determinano una riduzione della gittata cardiaca e/o un aumento delle pressioni intracardiache a riposo o durante sforzo fisico. Tale definizione è quindi applicabile solo alla fase di malattia in cui l'insufficienza cardiaca sia clinicamente manifesta. Tuttavia, esiste una fase pre-clinica, in cui i pazienti già presentano anomalie cardiache strutturali o funzionali asintomatiche (disfunzione sistolica e/o diastolica ventricolare sinistra), che sarebbe importante riconoscere precocemente al fine di intraprendere la terapia specifica, e ridurre così la progressione e la mortalità della malattia [1, 2].

Le correnti Linee Guida ESC distinguono tre principali forme di SC, sulla base della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS): SC a FEVS conservata ($\geq 50\%$, HFpEF), SC a FEVS ridotta ($< 40\%$, HFrEF) e SC a FEVS moderatamente ridotta o mid-range (40-49%, HFmrEF), che rappresenta una "zona grigia". Queste forme di SC differiscono tra loro in termini di epidemiologia, eziologia, patologie associate e risposta alle terapie farmacologiche [1]. Indipendentemente dalla FEVS, si stima che oltre il 90% dei pazienti con SC abbia anche una disfunzione diastolica, caratterizzata da anomalie durante la fase di rilasciamento e/o riempimento ventricolare [1, 3, 4]. Tuttavia, recenti e autorevoli revisioni di letteratura [4] hanno suggerito un superamento del concetto di frazione d'eiezione nella classificazione dello SC, dato che lo SC è una sindrome eterogenea in cui la progressione della malattia è associata a un'evoluzione dinamica di cambiamenti cardiaci funzionali e strutturali che portano a traiettorie patologiche diverse e creano uno spettro di fenotipi con sovrapposizioni e caratteristiche distinte.

Anche se abitualmente la gravità dello SC viene valutata attraverso la classificazione squisitamente funzionale NYHA (*New York Heart Association*) (**Tabella 1**) [5], esiste una classificazione, quella della *American College of Cardiology Foundation/American*

Heart Association (ACCF/AHA)[6], che tiene in considerazione anche la fase pre-clinica e associa la presenza di cambiamenti strutturali a quella dei sintomi (**Tabella 2**).

Tabella 1. Classificazione NYHA [5]

NYHA	SINTOMI
I	Nessuna limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non provoca dispnea, palpitazioni o affaticamento eccessivi.
II	Leggera limitazione dell'attività fisica. Assenza di sintomi a riposo, ma l'attività fisica ordinaria risulta in dispnea, palpitazioni o affaticamento eccessivi.
III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Assenza di sintomi a riposo, ma un'attività fisica inferiore all'ordinario provoca dispnea, palpitazioni o affaticamento eccessivi.
IV	Incapacità di svolgere qualsiasi attività senza manifestare disturbi. Possono essere presenti sintomi a riposo. Se intrapresa una qualsiasi attività fisica i disturbi aumentano.

Tabella 2. Stadiazione ACCF/AHA [6]

STADIO	CAMBIAMENTI STRUTTURALI E SINTOMI
A	Ad alto rischio per lo sviluppo di SC, ma senza patologia cardiaca strutturale o sintomi.
B	Patologia cardiaca strutturale ma senza segni o sintomi di SC.
C	Patologia cardiaca strutturale con sintomi correnti o pregressi di SC.
D	SC refrattario, che richiede interventi specialistici.

Molteplici sono le classificazioni dello SC utilizzate in ambito clinico, tra queste:

- Sulla base del criterio temporale si parla di SC cronico, con segni e/o sintomi presenti da tempo, e di SC acuto, caratterizzato da nuova insorgenza (*de novo*) o da peggioramento dei segni e/o sintomi di SC [1] (riacutizzazione), necessitante un trattamento urgente [7].
- Sulla base della camera cardiaca primariamente interessata si parla di SC destro, con segni e sintomi di stasi periferica (turgore delle giugulari, reflusso epato-giugulare, epatomegalia, edemi declivi, dolore nei quadranti addominali superiori, nausea e vomito), o SC sinistro, in cui prevalgono segni e sintomi di congestione polmonare (ad es. dispnea, tosse, rantoli polmonari) e/o ipoperfusione (ipotensione, tachicardia, astenia, confusione mentale, sincope, oliguria).
- Sulla base della gittata cardiaca si parla di SC ad alta e bassa gittata; la maggior parte dei pazienti anziani ha un output cardiaco ridotto, tuttavia in condizioni

iper-dinamiche, quali severa anemia, tireotossicosi e fistola artero-venosa, può verificarsi uno SC ad alta gittata [8, 9].

- Infine, oltre alla già citata distinzione tra SC sistolico e diastolico, esiste quella tra SC anterogrado e retrogrado: il primo caratterizzato da sintomi di ipoperfusione legati a disfunzione sistolica, il secondo da sintomi di congestione legati alla ridotta compliance del ventricolo e alla stasi venosa retrograda che ne consegue [10]. Spesso alterazioni sia di tipo sistolico che diastolico coesistono nello stesso paziente [8].

1.1.2. Epidemiologia

Lo scompenso cardiaco è un problema di salute pubblica globale, interessando circa 38 milioni di persone nel mondo [11], di cui 15 milioni in Europa [12] e circa 1 milione in Italia. Dal 1970 al 1990 si è assistito ad un drammatico incremento della sua prevalenza e delle ospedalizzazioni ad esso correlate [13], tanto che attualmente si parla dello SC paragonandolo ad una epidemia [14]. Tale incremento della prevalenza è stato associato all'invecchiamento della popolazione con le comorbidità ad esso correlate (ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, malattia renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, aritmie ed in particolare fibrillazione atriale)[15], nonché all'aumentata incidenza della sindrome e ai progressi fatti nel trattamento sia delle patologie cardiovascolari (CV) acute che dello SC [13, 14]. Secondo le ultime Linee Guida ESC [1] la prevalenza di tale sindrome nei Paesi industrializzati ammonta approssimativamente all'1-2% della popolazione adulta e supera il 10% tra gli ultra-settantenni [16, 17], con un rischio “*life-time*” di SC all'età di 55 anni pari al 33% per gli uomini e al 28% per le donne [18]. L'epidemiologia dello SC sta cambiando, spostandosi sempre più verso una maggior prevalenza di HFpEF [19]: i pazienti affetti sono generalmente più anziani, di sesso femminile e frequentemente presentano storia di ipertensione arteriosa, anemia, obesità e fibrillazione atriale (FA), mentre un pregresso infarto miocardico (IMA) risulta meno comune [15, 20, 21]. La maggior prevalenza di SC nel sesso femminile risulta dalla combinazione di vari fattori tra cui la maggior longevità della donna, un minor numero di eventi coronarici rispetto all'uomo e le differenze sesso-correlate nel rimodellamento del ventricolo sinistro in risposta al sovraccarico pressorio, fattori ormonali e altro [15]. Tuttavia, bisogna anche sottolineare che la sopravvivenza dopo la diagnosi è migliorata negli ultimi 30 anni [15] e si stima

che sia del 72-75% circa ad un anno dalla diagnosi, del 35-52% a cinque anni e che sia migliore nelle donne rispetto agli uomini [22]. Inoltre, sembra che l'incidenza globale dello SC sia attualmente in riduzione, dopo un picco a metà degli anni '90 [22], attestandosi attualmente tra i 100 e i 900 nuovi casi su 100.000 persone l'anno, a seconda della popolazione studiata e dei criteri usati per la diagnosi [23]. Il rischio di sviluppare SC aumenta all'aumentare dell'età, con un'incidenza dello 0.3 per mille negli individui di età < 55 anni, del 18 per mille in quelli di età > 85 anni e del 47 per mille negli ultranovantenni [24]. L'incidenza varia anche in base alla razza e al sesso, essendo maggiore nelle persone di colore (Afro-Americani) rispetto ai bianchi (Ispanici, tasso più basso tra gli individui Cinesi-Americani) e nei maschi rispetto alle femmine, seppur non tutti gli studi siano concordi in merito [22, 24]. L'incidenza e la prevalenza dello SC sono particolarmente elevate nei pazienti anziani obesi; l'obesità rappresenta infatti un fattore di rischio per l'ipertensione arteriosa (IA) e la malattia coronarica, agendo negativamente sulla struttura e sulla funzione ventricolare [25]. Tuttavia, i pazienti sovrappeso/obesi affetti da SC presentano una prognosi migliore rispetto ai pazienti con SC magri o sottopeso. Questo fenomeno, noto come “*reverse epidemiology*”, può essere ricondotto allo stato catabolico caratteristico dello SC in fase avanzata che conduce tipicamente alla cachessia cardiaca e alla sarcopenia (associate a peggior prognosi), più tardive nell'obeso con maggiori riserve metaboliche [25].

1.1.3. Fisiopatologia ed eziologia

Da un punto di vista fisiopatologico, lo scompenso cardiaco rappresenta la via finale comune di numerose patologie cardiache ed extra-cardiache che spesso tendono a coesistere nello stesso paziente, specialmente se anziano. Tali patologie, provocando un danno cardiaco, inducono l'attivazione di meccanismi di compenso, inizialmente vantaggiosi ma che, con il passare del tempo, portano a rimodellamento cardiaco (**Figura 1**) [26].

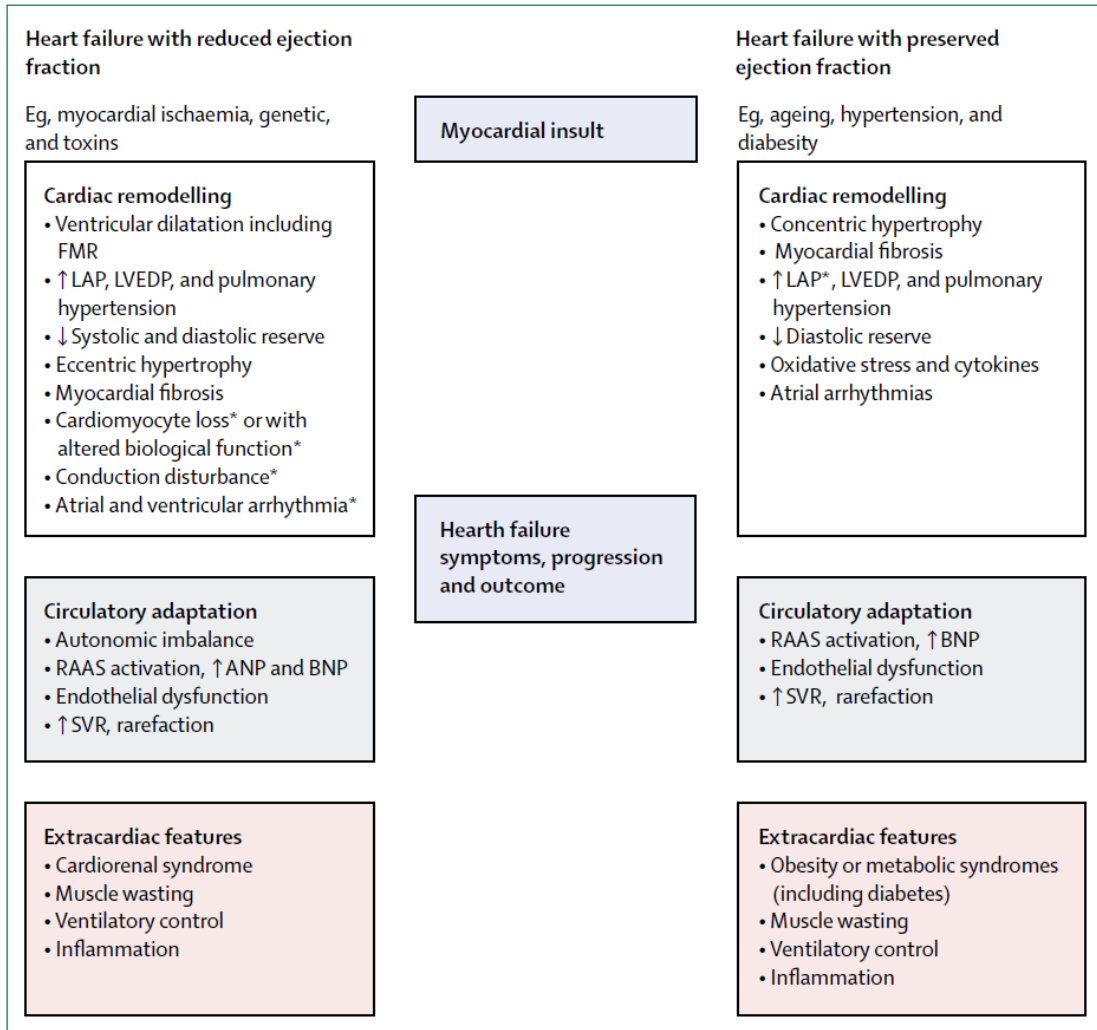


Figure 1: Heart failure pathophysiology

FMR=functional mitral regurgitation. LAP=left atrial pressure. LVEDP=left ventricular end diastolic pressure. RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system. ANP=atrial natriuretic peptide. BNP=B-type natriuretic peptide. SVR=systemic vascular resistance. *Mechanisms described in this Series paper.

Figura 1. Fisiopatologia dello scompenso cardiaco [da 26].

Le cause di danno miocardico sono numerose, ad esempio la cardiopatia ischemica cronica (CIC), l'IA e il diabete mellito (DM); meno frequentemente le cardiomiopatie, le patologie valvolari, le miocarditi ed altre infezioni, le tossine sistemiche e i farmaci cardiotossici (**Tabella 3**) [27]. Aumentano il rischio di sviluppare SC un elevato *Body Mass Index* (BMI), l'accumulo di grasso a livello addominale, elevati valori di glicemia e pressione arteriosa sistolica (PAS), un alterato rapporto tra Apo-lipoproteina B e A, il fumo di sigaretta [15]. Inoltre spesso, e soprattutto nel paziente anziano, l'eziologia è mista [23]. Per quanto riguarda l'HFpEF, il principale fattore di rischio è rappresentato dall'ipertensione arteriosa, a cui si aggiungono altri fattori quali età avanzata, sesso femminile e DM; eziologie rare sono la cardiomiopatia ipertrofica e forme di

cardiomiopatia infiltrativa, quali l'amiloidosi, la sarcoidosi e l'emocromatosi cardiaca [23].

Nei Paesi Occidentali CIC e Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) hanno un ruolo molto maggiore nel determinare l'insorgenza di SC rispetto ai Paesi in via di sviluppo, in cui tendono a prevalere l'IA, le cardiomiopatie acquisite (malattia di Chagas o cardiomiopatia HIV-correlata), le miocarditi e la malattia reumatica [23].

Tabella 3. Eziologia dello SC (tradotta e riadattata da [1]).

Patologie miocardiche	Danno ischemico	Disfunzione endoteliale; anomalie del microcircolo coronarico; alterazione dei vasi epicardici; miocardio ibernato; cicatrice miocardica.
	Danno tossico	Sostanze di abuso come alcol, cocaina o anfetamine; metalli pesanti come ferro, cobalto o rame; farmaci come anticorpi monoclonali, anestetici o antracicline; radiazioni.
	Danno infiammatorio ed immuno-mediato	Consequente a infezioni (Malattia di Chagas, AIDS) o malattie autoimmuni (LES o altre connettiviti).
	Infiltrazione miocardica	Infiltrazione neoplastica diretta o metastatica; amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi.
	Danno metabolico e stati carenziali	Disordini ormonali (disturbi tiroidei, paratiroidi, cortico-surrenali o diabete); deficit nutrizionali (deficit di tiamina, ferro o fosfato); obesità.
	Anormalità genetiche	Cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica o restrittiva.
Condizioni di carico anormale	Iperensione	
	Difetti valvolari e miocardici congeniti e acquisiti	Anomalie a carico della valvola aortica, mitrale, polmonare o tricuspide; difetti a carico del setto interatriale o interventricolare.
	Stati ad elevato output	Anemia, sepsi, tireotossicosi, gravidanza.
	Sovraccarico di volume	Insufficienza renale o eccessiva assunzione di fluidi.

	Patologie pericardiche ed endocardiche	Pericardite costrittiva, tamponamento cardiaco, sindrome di Loeffler, fibrosi endocardica
Aritmie	Tachiaritmie	Aritmie atriali e ventricolari
	Bradiaritmie	Anomalie della conduzione o a carico del nodo del seno

Da un punto di vista fisiopatologico, il sovraccarico di volume o pressione, la perdita di efficace contrattilità o di miocardio, dovuti agli insulti e alle alterazioni morfo-funzionali sopraelencate, evolvono più o meno rapidamente in una riduzione della frazione d'eiezione. A sua volta ciò determina una riduzione della gittata cardiaca e quindi ipoperfusione, ma anche aumento del volume prima telesistolico poi telediastolico, con conseguente congestione polmonare retrograda [15].

L'organismo risponde alla riduzione della perfusione periferica mettendo in atto una serie di meccanismi di compenso che mirano al mantenimento di una adeguata gittata anterograda. Tra questi, l'incremento della forza contrattile come risposta all'aumento del pre-carico (secondo il meccanismo di *Frank-Starling*) e l'attivazione neuromonale sia del Sistema Nervoso Simpatico (con rilascio di catecolamine) che del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA), entrambi implicati nel rimodellamento del VS (modificazione di massa, forma, struttura e volume). Col tempo, tuttavia, tali meccanismi compensatori portano ad una progressiva dilatazione ed ipertrofia del ventricolo, ad un aumento della tensione di parete, della componente fibrotica e dell'apoptosi dei cardiomiociti; si instaura così un circolo vizioso che porta al peggioramento della funzionalità cardiaca. Un altro meccanismo neuromonale implicato è quello dei peptidi natriuretici: ANP (*Atrial natriuretic peptide*), BNP (*Brain natriuretic peptide*) e CNP (*C-type natriuretic peptide*) che cercano di contrastare l'azione indotta dai precedenti sistemi neuromonali agendo direttamente sulla muscolatura dei vasi sanguigni e provocando escrezione di sodio ed acqua, vasodilatazione ed inibizione della secrezione di renina, aldosterone e vasopressina [27]. L'attivazione neuromonale porta ad uno stato iperadrenergico caratterizzato da un eccesso di ormoni catabolici e citochine (interleuchina e *Tumor Necrosis Factor*) in circolo, responsabili del danno muscolare (che può progredire fino alla cachessia) e del conseguente rilascio di amminoacidi (utilizzati dal fegato per la gluconeogenesi), nonché dell'aumento degli acidi grassi liberi nel plasma con conseguente inibizione della glicolisi e dell'uptake di glucosio da parte del muscolo cardiaco e scheletrico. Si viene così a creare uno stato di insulino-resistenza e di

iperglicemia che favorisce la formazione di specie reattive dell'ossigeno, responsabili del danno multifattoriale a carico di altri organi e tessuti (tra cui il pancreas) con ulteriore peggioramento dello stato metabolico e l'instaurarsi di un circolo vizioso. Nel mitocondrio dei cardiomiociti, gli acidi grassi liberi son usati per la respirazione cellulare anaerobica che contribuisce al calo della capacità contrattile [28, 29] (*Figura 2*).

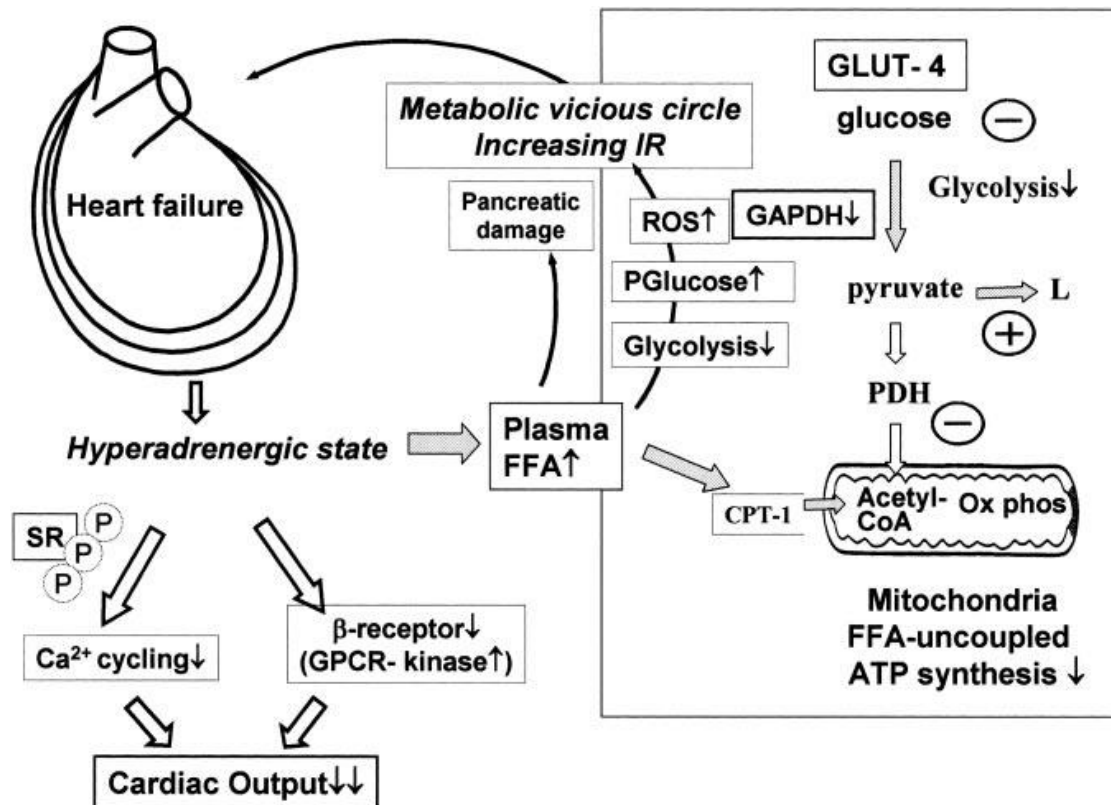


Figura 2. Circolo vizioso metabolico nello SC [da 28].

A livello cellulare, lo stato iper-adrenergico causa un'iper-fosforilazione dei recettori rianodinici (RyR2) del reticolo sarcoplasmatico (SR) e un blocco dei recettori beta-adrenergici (*Figura 2*), risultanti in una disregolazione del ciclo del calcio (anomalo rilascio diastolico di calcio da parte dei RyR2 e perdita di funzione della pompa SERCA2a); l'accumulo citosolico di calcio che ne deriva e il suo ridotto contenuto nel SR si traducono in un indebolimento della contrazione ed in un'interferenza con il rilasciamento diastolico del ventricolo [20, 30, 31].

Lo SC a frazione d'eiezione conservata è caratterizzato da una pressione telediastolica del ventricolo sinistro elevata e da uno spostamento verso l'alto e a sinistra della curva pressione telediastolica-volume [32]. Zile *et al.* [33], tramite cateterismo, hanno dimostrato che nei pazienti con HFpEF la costante di tempo che descrive la velocità di

caduta pressoria isovolumetrica è prolungata, e la rigidità passiva (stiffness) del ventricolo sinistro è aumentata. Un ventricolo rigido ha una minor riserva contrattile, uno stroke volume ridotto ed è inefficiente dal punto di vista energetico; la rigidità arteriosa inoltre aumenta il post-carico totale e diminuisce l'impatto dell'onda riflessa durante la diastole sulla perfusione coronarica. Il paziente anziano affetto da HFpEF vive in uno stato in cui piccoli cambiamenti del pre-/post-carico o della contrattilità possono condurre ad esagerate variazioni della pressione sanguigna o dello stato di volume. In aggiunta, la maggior dipendenza della perfusione coronarica dalla pressione arteriosa sistolica, espone questi pazienti ad un maggior rischio di ischemia/infarto nel contesto di un'ipotensione [34]. Anche la funzione sistolica, misurata come strain longitudinale globale, risulta comunemente alterata nei pazienti con HFpEF [35]. Vari sono i meccanismi alla base dello sviluppo della disfunzione diastolica, tra questi: un ciclo del calcio alterato, la desensibilizzazione dei recettori beta-adrenergici, l'anormale funzione e struttura della titina, la fibrosi interstiziale, il disequilibrio nell'attività delle metalloproteasi della matrice [36], la disfunzione microvascolare (con anormale riserva di flusso coronarico) [37, 38]. L'invecchiamento sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nel determinismo di tali alterazioni molecolari; inoltre, le comorbidità tipiche dell'anziano, inducendo uno stato pro-infiammatorio, possono concorrere allo sviluppo di alterazioni strutturali e funzionali del miocardio [36, 39]. Nella disfunzione diastolica il riempimento ventricolare risulta ridotto o incompleto, a patto che la pressione atriale non aumenti; il riempimento diastolico diventa quindi dipendente dalla contrazione atriale ed è necessario un aumento della pressione atriale stessa per mantenere una normale gittata cardiaca [40]. La dilatazione dell'atrio sinistro è un marker di cronico aumento delle pressioni di riempimento ventricolari ed atriali ed è frequente nei pazienti con HFpEF; la diminuita capacità di deformazione (*strain*) e di *reservoir* della camera atriale è associata con una più bassa tolleranza all'esercizio fisico [41]. In più del 30 % dei soggetti con HFpEF è inoltre presente un'incompetenza cronotropa, definita come un'inadeguata risposta all'esercizio fisico in termini di variazioni della frequenza cardiaca [42]. L'aumento della pressione telediastolica del ventricolo e dell'atrio sinistro risultano in un incremento pressorio a livello delle vene polmonari e quindi in un'ipertensione polmonare post-capillare, definita come una pressione media polmonare ≥ 25 mmHg e una *wedge pressure* capillare > 15 mmHg, con resistenze vascolari normali o solo lievemente aumentate. Col tempo, il progressivo rimodellamento dei vasi o la presenza di comorbidità (ad es. BPCO) possono tradursi in un'ipertensione polmonare di tipo misto,

pre- e post-capillare [43]. L'aumento della pressione capillare, la ridotta compliance vascolare ed il conseguente eccesso di post-carico possono condurre ad una disfunzione del ventricolo destro in una percentuale variabile tra il 18 e il 28% di casi [44]; la disfunzione del ventricolo destro e l'ipertensione polmonare sono forti predittori di outcome avverso [45].

Lo SC acuto può essere causato da una disfunzione cardiaca primitiva o precipitato da fattori estrinseci. Lo SC acuto "de novo" insorge come conseguenza di un improvviso aumento della pressione di riempimento ventricolare e/o di una disfunzione miocardica acuta; tra le principali cause troviamo la sindrome coronarica acuta (SCA) e le sue complicanze meccaniche (rottura della parete libera o del setto, ischemia del muscolo papillare), l'insufficienza valvolare acuta (su base ischemica o su base infettiva o conseguente a dissecazione aortica), il tamponamento cardiaco, l'embolia polmonare, la miocardite su base virale e/o batterica e la cardiomiopatia indotta da sostanze tossiche (farmaci o droghe). La riacutizzazione di uno SC cronico spesso interessa pazienti più complessi dal punto di vista clinico; tra i fattori precipitanti più comuni rientrano sia cause CV, quali l'IA non controllata e le aritmie, che non CV, quali infezioni, riacutizzazioni di BPCO, anemia, scarsa compliance alla terapia, alterazioni metaboliche, eventi emotivi e stress. Spesso non è possibile identificare chiaramente il fattore precipitante lo SC [1, 46].

Indipendentemente dalle cause che determinano lo SC e dagli studi effettuati sulla base della FEVS, le più moderne posizioni degli esperti [4] considerano, anche e soprattutto da un punto di vista fisiopatologico, lo SC una sindrome unica, in cui la FE è soltanto un parametro di un fenotipo che è destinato, all'interno dello stesso paziente, a variare nel tempo (oltre che in base alle modalità dell'acquisizione della stessa). Secondo questi esperti (**figura 3**), ogni fenotipo di insufficienza cardiaca è il risultato di una traiettoria specifica del paziente in cui il cuore si rimodella verso l'ipertrofia concentrica, l'ipertrofia eccentrica o una combinazione di entrambe. L'inizio e il successivo percorso della traiettoria dipendono da:

- fattori di rischio del paziente: entità patologiche che precedono sempre lo sviluppo di insufficienza cardiaca e sono associati ad un aumento dell'incidenza di insufficienza cardiaca;

- comorbidità del paziente: possono precedere o svilupparsi dopo insufficienza cardiaca e di solito coesistono con insufficienza cardiaca in gruppi di due o più (multi-morbilità);
- modificatori della malattia: caratteristiche specifiche del paziente che contribuiscono allo sviluppo del fenotipo iniziale e di progressione dell'insufficienza cardiaca.

Attraverso lo spettro dell'insufficienza cardiaca la variabilità della frazione di eiezione ventricolare sinistra correla con il volume tele-diastolico del ventricolo sinistro in una relazione non lineare.

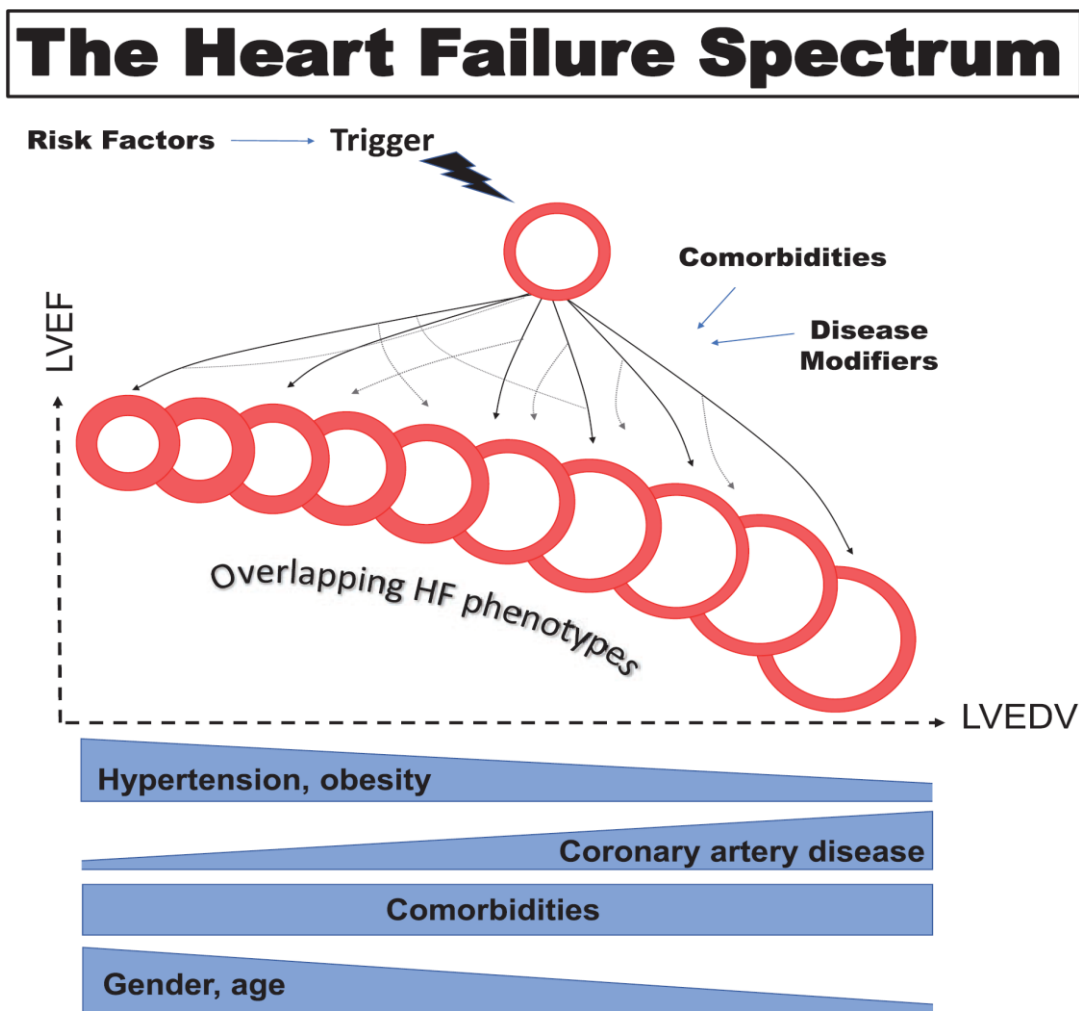


Figura 3. Lo SC come spettro attraverso i fenotipi [da 4].

Abbreviazioni. LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction.

A sostegno di questa loro tesi, gli autori hanno elencato e descritto le caratteristiche tipiche dello SC, siano esse etiopatogenetiche o fisiopatologiche, che condividono tutti i tipi di SC, dipendenti o meno dalla FEVS. Queste sono:

- Fattori di rischio, comorbidità e modificatori della malattia (differenze quantitative a seconda della FEVS);
- Transizioni bidirezionali della FEVS dovute al trattamento e alla progressione della malattia: esiste ad esempio una ulteriore tipologia di SC (HFrecEF, Heart Failure with recovered Ejection Fraction) che altro non è che uno SC a ridotta FEVS che nel tempo recupera in termini di funzione, ma che per alcuni autori è da considerare un'entità clinica a se' stante [49-51].
- Disfunzione endoteliale, disfunzione cardiomiocitaria e danno dei cardiomiociti;
- Disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica;
- Disfunzione atriale sinistra;
- Fibrosi miocardica;
- Miopatia scheletrica;
- Marcatori sierici di insufficienza cardiaca (differenze quantitative a seconda della FEVS);
- Attivazione neuroumorale (differenze quantitative dipendenti dalla FEVS);
- Efficacia degli inibitori neuroumorali (differenze quantitative dipendenti dalla FEVS).

Alla luce di queste osservazioni hanno suggerito per il futuro una classificazione dello SC su base eziologica, sulla base della terapia farmacologica impostata, o guidata dai *database*, che individuano gruppi di fenotipi all'interno di large popolazioni di pazienti con SC, accomunati da simili outcome.

Al di là della validità o meno della classificazione basata sulla FEVS, resta il fatto che per muoversi all'interno di una sindrome così complessa, la cui eziologia è spesso molteplice e il quadro clinico/ecocardiografico variabile nel tempo, alcuni parametri di riferimento devono essere individuati, con l'obiettivo di personalizzare sempre di più il trattamento del paziente. Non di meno, nel paziente anziano fragile e/o clinicamente complesso, il dibattito sulla FEVS potrebbe non essere così appassionante, essendo altri spesso i veri determinanti della salute di quel paziente.

1.1.4. Clinica e diagnosi

Dal punto di vista clinico lo SC è una sindrome eterogenea e può presentarsi con:

1. Sintomi e segni di congestione: ortopnea, dispnea parossistica notturna, dispnea a riposo o da sforzo, bendopnea; rumori umidi polmonari, versamento pleurico, edemi declivi, epatomegalia, turgore giugulare, reflusso epato-giugulare, ascite, senso di costipazione, terzo tono.
2. Segni e sintomi di ipoperfusione: confusione mentale, vertigini, astenia; estremità fredde, oliguria, pressione differenziale ridotta [47].

I sintomi sono spesso aspecifici e i segni a volte difficili da identificare ed interpretare, in particolare in soggetti obesi, anziani e in pazienti con patologia polmonare cronica [1, 48, 52]. Occorre ricordare che nell'anziano, oltre alla sintomatologia classica, alcune manifestazioni cliniche possono essere atipiche [53]:

- La dispnea da sforzo e la facile affaticabilità possono risultare meno evidenti per la sedentarietà legata ad altre patologie limitanti l'attività fisica.
- La dispnea acuta è meno frequente, così come la tachicardia, per la minor risposta cardiaca allo stimolo simpatico.
- La tosse stizzosa notturna può essere il primo sintomo di pressioni polmonari elevate.
- Uno stato confusionale acuto, facile irritabilità e insonnia sono di frequente riscontro così come la presenza di sintomatologia ansioso-depressiva.
- Gli edemi declivi sono comuni ma spesso hanno eziologia mista (farmaci, insufficienza venosa, malnutrizione).
- I segni clinici cardio-respiratori (rantoli polmonari, soffi cardiaci e toni aggiunti) possono essere mascherati da reperti di patologie polmonari croniche.

L'esame clinico rimane comunque di fondamentale importanza per valutare il profilo emodinamico del paziente e per impostare una corretta terapia. I soggetti possono essere distinti in 4 gruppi sulla base dello stato di volume (*wet or dry*) e dello stato di perfusione (*warm or cold*) valutati clinicamente (**Figura 4**): il paziente è definito "*wet*" se la pressione capillare polmonare stimata è ≥ 22 mmHg, altrimenti è considerato "*dry*"; è invece detto "*cold*" se l'indice cardiaco stimato è ≤ 2.2 L/min/m², altrimenti è classificato come "*warm*" [54]. I pazienti "*warm and dry*" hanno un tasso di mortalità a 6 mesi dell'11% contro il 40% dei pazienti con profilo "*cold and wet*" [46]. Il trial *ESCAPE* (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization

Effectiveness) ha mostrato come un profilo emodinamico “*wet or cold*” alla dimissione, rispetto al “*warm and dry*”, sia correlato ad un aumento del 50% del rischio di re-ospedalizzazione o morte, indipendentemente dalla presenza di altri marker di severità [55].

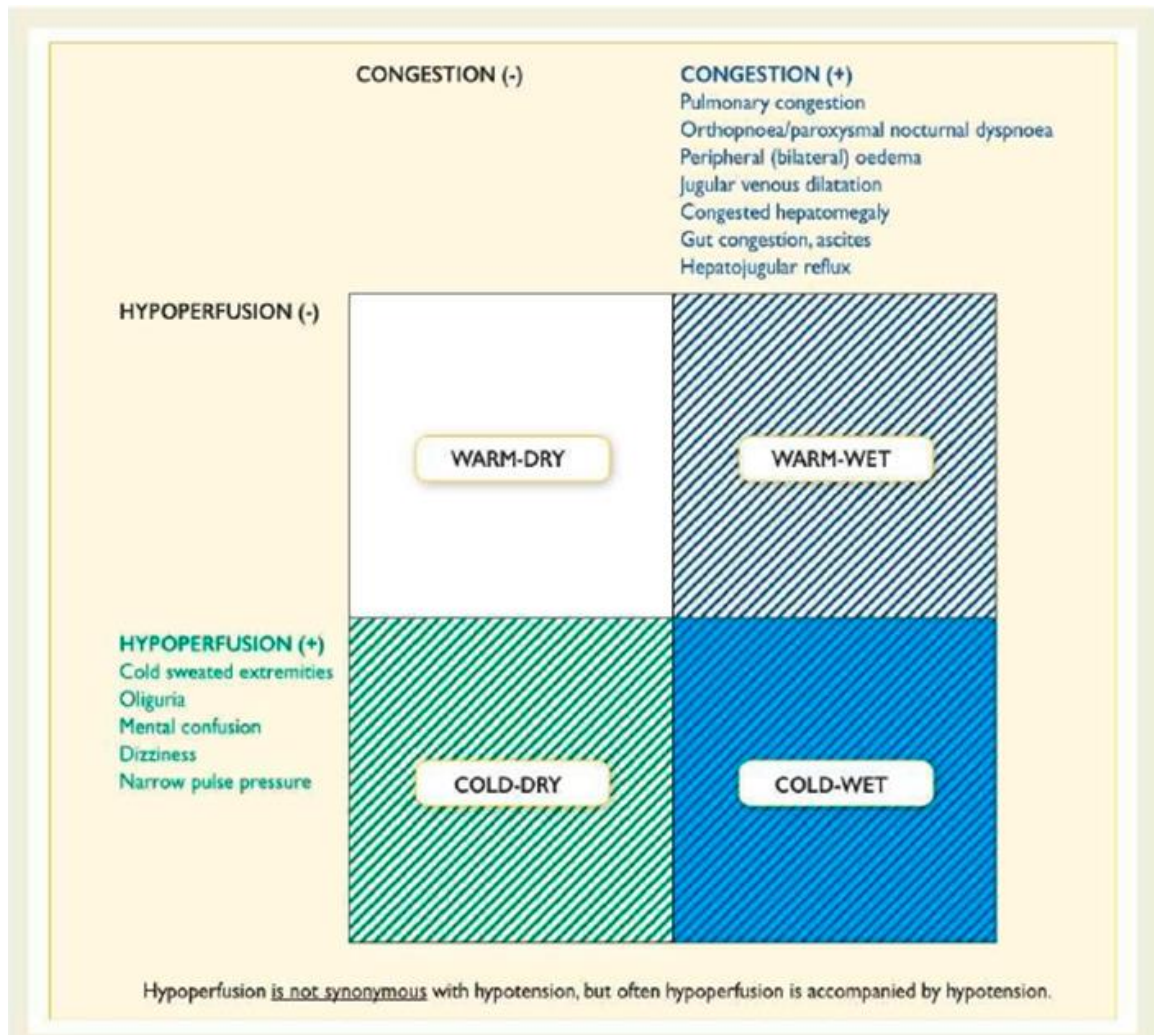


Figura 4. Profilo clinico del paziente con SC acuto [da 1].

Clinicamente, la valutazione della presenza di congestione si basa sulla ricerca di segni e sintomi associati ad elevate pressioni di riempimento ventricolare, quali:

- Turgore Giugulare (TG), ovvero pressione venosa giugulare stimata ≥ 10 cmH₂O [56]; utile a valutare le pressioni di riempimento ventricolare e marker prognostico di outcome avverso [54].
- Reflusso Epato-Giugulare (REG), ovvero aumento sostenuto della pressione venosa giugulare stimata > 3 cmH₂O durante 10 secondi di pressione continua

esercitata sull'addome, seguito da un brusco calo dopo il rilasciamento [57]; il suo riscontro correla con una prognosi peggiore. La coesistenza di REG e TG alla dimissione è associata ad una più alta mortalità a 6 mesi rispetto al solo rilievo di REG (33.8% vs. 16.7%) [58].

- Ortopnea, ovvero dispnea in posizione supina, correlata a pressioni capillari polmonari elevate (> 30 mmHg) [55]; la presenza e la gravità dell'ortopnea sono state inserite, insieme a quelle degli edemi periferici, nello score composito "Orthodema" e, l'averne un punteggio più alto a tale score risulta associato ad una maggior morbilità e mortalità [59].
- Risposta alla manovra di Valsalva: negli individui sani la pressione arteriosa (PA) cade durante la fase di sforzo, per il ridotto ritorno venoso al ventricolo sinistro; nei pazienti con pressioni di riempimento del ventricolo sinistro elevate invece, la PA sale con lo sforzo e rimane elevata, descrivendo un pattern a "square-wave". Tale risposta alterata non è presente in caso di aumento isolato delle pressioni di riempimento del ventricolo destro (VD) [60].
- Bendopnea, ovvero dispnea che compare entro 30 secondi dalla flessione in avanti del busto; nei pazienti con SC sistolico sottoposti a cateterizzazione cardiaca destra, è stata associata ad un aumento delle pressioni di riempimento [61]. La bendopnea è stata inoltre correlata ad un aumento della mortalità a 6 mesi [62]; non è comunque patognomonica dello SC, potendo essere presente anche in altri processi patologici polmonari (come l'aspergillosi [63]) o nel soggetto obeso.

Reperti clinici non sempre presenti e spesso aspecifici sono i rantoli polmonari, il versamento pleurico e gli edemi periferici; tuttavia, la rapida comparsa di edemi bilaterali associati ad incremento ponderale in pazienti con storia di SC è indicativo di un'espansione del volume circolante [64]. I segni clinici riscontrati possono orientare sulla camera cardiaca interessata dall'aumento pressorio [54].

La valutazione clinica riesce a rilevare un livello di congestione moderato/severo [65]; tuttavia, presi singolarmente, questi segni e sintomi hanno una bassa sensibilità e un basso valore predittivo. L'accuratezza aumenta se i diversi indicatori vengono combinati in score clinici, più spesso utilizzati come strumenti prognostici piuttosto che diagnostici [64]. Vari sono gli scores utilizzati [66] e, tra questi, il miglior candidato per l'uso routinario nella valutazione dello SC acuto si è dimostrato essere l'*EVEREST* (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) *Score* [67].

Tale score prende in considerazione la gravità dei segni e sintomi alla dimissione dal ricovero per SC, quali dispnea, ortopnea, edema, TG, rantoli polmonari e astenia, assegnando ad ognuno un punteggio da 0 a 3 (range 0-18); avere uno score ≥ 1 si associa ad un incremento assoluto del 10% della probabilità di ospedalizzazione a 6 mesi mentre avere uno score ≥ 3 ad aumento assoluto del 10% della probabilità di morte per tutte le cause a 6 mesi [67].

La valutazione dello stato di perfusione periferica (*cold or warm*) è più difficoltosa e conta su meno rilevamenti affidabili per la stima dell'indice cardiaco, tra cui bassa pressione differenziale [64], la presenza di bendopnea [60] e di estremità fredde.

L'iter diagnostico dello SC acuto, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, comprende le seguenti indagini di approfondimento [1]:

- Radiografia del torace, utile ad evidenziare la presenza di congestione venosa polmonare, versamento pleurico, edema interstiziale/alveolare e cardiomegalia; utile anche per la diagnosi differenziale con BPCO riacutizzata, polmonite, embolia polmonare [68, 69]. Nel 20% dei casi può risultare normale [70].
- Elettrocardiogramma, raramente normale in corso di SC acuto ha un alto valore predittivo negativo [71]; utile nell'identificare fattori precipitanti (SCA, FA) e segni di patologie cardiache sottostanti.
- EcocolorDoppler cardiaco, mandatorio in urgenza nei pazienti emodinamicamente instabili (sospetto shock cardiogeno) e nel caso si sospetti un'anomalia cardiaca strutturale/funzionale (insufficienza valvolare acuta, dissezione aortica, complicanze meccaniche) che possa mettere a rischio la vita del paziente; una valutazione ecocardiografica precoce dovrebbe essere eseguita nei pazienti con SC acuto de novo ed in quelli con funzione cardiaca misconosciuta, preferibilmente entro le prime 48h dall'ammissione in ospedale [1]. Questo può fornire informazioni circa il volume delle camere cardiache, lo spessore delle pareti, la funzionalità valvolare, la funzione sistolica e diastolica ventricolare e le pressioni polmonari. Rappresenta il gold standard per il rilevamento e il monitoraggio non invasivo dello SC nel tempo [65].
- Ecografia toracica *bed-side*, utile nella valutazione complessiva dello stato di congestione mediante la ricerca di "comete" (indicative di edema interstiziale); fornisce informazioni utili anche per la stratificazione prognostica [72].

- Esami di laboratorio, in particolare: il dosaggio dei peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP) è di fondamentale importanza e andrebbe effettuato in tutti i pazienti con sospetto SC acuto, in quanto utile ad escludere una eventuale causa non cardiogena di dispnea acuta. I peptidi natriuretici possiedono elevata sensibilità e valori normali degli stessi (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL, MR-proANP < 120 pg/mL) rendono la diagnosi improbabile [73]; tuttavia, una loro alterazione non implica necessariamente la presenza di SC acuto. Infatti, i valori dei peptidi natriuretici possono alterarsi in corso anche di patologie non cardiache, come insufficienza renale, anemia e BPCO; risentono inoltre di sesso, età, peso e funzione renale. All'ingresso in ospedale, dovrebbero essere sempre valutate anche troponina cardiaca, urea, creatinina, elettroliti, funzionalità epatica, ormone tireostimolante (TSH), glucosio ed emocromo; nel sospetto di embolia polmonare, dovrebbe essere richiesto il D-dimero mentre nel sospetto di una condizione infettiva sottostante è indicato valutare i livelli di procalcitonina [74]. La troponina è un indice di danno miocardico utile ad identificare una causa ischemica di SC acuto e per la stratificazione prognostica [75]. La valutazione del TSH è altrettanto importante in quanto una disfunzione tiroidea può far insorgere un SC acuto. Un'iponatriemia ed elevati valori di urea al momento del ricovero sono due importanti predittori di mortalità intraospedaliera nei pazienti con SC acuto [75].
- Emogasanalisi, indicata nei pazienti con una bassa saturazione di ossigeno al pulsossimetro e per conoscere i valori delle pressioni parziali di ossigeno ed anidride carbonica e la presenza di segni di ipoperfusione (iperlattacidemia, acidosi metabolica) [1].
- Cateterismo cardiaco destro, utile e indicato nelle condizioni di instabilità emodinamica da causa sconosciuta [1].

In ambito extra-ospedaliero, nei pazienti con segni e sintomi sospetti per insufficienza cardiaca, la presenza di SC deve essere indagata mediante la raccolta di un'anamnesi completa, una valutazione clinica accurata e mediante l'interpretazione dell'elettrocardiogramma a riposo [1]. Se da questa prima valutazione emergessero elementi che fanno porre il sospetto di diagnosi di SC, si può procedere con approfondimenti diagnostici, in primis con il dosaggio plasmatico dei peptidi natriuretici. Nel caso in cui i valori di tali peptidi superino quella soglia necessaria per la diagnosi (BNP

> 35 pg/mL, NT-proBNP > 125 pg/mL) è indicata l'esecuzione di un Ecocardiogramma. Nei pazienti anziani, specialmente di età > 85 anni, i valori di cut-off dei peptidi natriuretici sono diversi da quelli della popolazione generale, e la "zona grigia" è più ampia [1]; sembra inoltre che i pazienti di età ≥ 75 anni non beneficino di una terapia NT-proBNP-guidata, a differenza di quelli più giovani [77-79]. Inoltre, nel paziente anziano, alla difficoltà diagnostica contribuiscono anche la presentazione clinica atipica e le numerose comorbidità. Alcune casistiche riportano la presenza di 5 o più condizioni comorbide concomitanti in quasi il 50% dei soggetti anziani scompensati [80]. Tra le principali troviamo patologie non CV quali malattia renale cronica (MRC), anemia, DM, depressione, BPCO e ictus; meno frequentemente la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, l'ipo- e l'ipertiroidismo [81, 82]. Inoltre, i pazienti anziani sono più frequentemente affetti da HFpEF, la cui diagnosi è spesso complessa. Oltre ai biomarcatori (peptidi natriuretici), anche la valutazione ecocardiografica di struttura e funzione cardiaca è fondamentale nel percorso diagnostico [32] e spesso suggerisce la presenza di dilatazione atriale sinistra, incremento della massa ventricolare, elevato rapporto E/e' e/o aumentate pressioni polmonari capillari a riposo o sotto sforzo.

1.1.5. Prognosi

La storia naturale della malattia è caratterizzata da fasi di esacerbazione clinicamente evidenti intervallate da periodi di stabilità clinica, con un progressivo scadimento della capacità funzionale e della qualità della vita. La prognosi dei pazienti affetti da SC è stata spesso paragonata a quella delle neoplasie maligne [83] ed è estremamente variabile, con tassi annui di mortalità riportati in letteratura compresi tra il 5 ed il 75% [83-86]; risulta quindi indispensabile disporre di un semplice e rapido strumento di valutazione del profilo di rischio individuale [84]. Studi di popolazione su pazienti ambulatoriali documentano una mortalità del 5-7% circa durante il ricovero, del 10% a 30 giorni, del 20-25% ad 1 anno e del 50% a 5 anni dalla diagnosi [85, 86].

Nel paziente anziano affetto da SC convergono dinamicamente gli effetti del processo di invecchiamento cardiovascolare, di cardiopatie ed altre comorbidità nonché di fattori socio-ambientali [87]. Nel Registro *IN-CHF* l'età si è dimostrata essere un potente predittore indipendente di mortalità, con un aumento del rischio pari al 3% annuo [88]; in tale registro, gli altri principali predittori indipendenti di morte sono risultati essere la presenza di ricoveri per SC nell'anno precedente, l'ipotensione, la classe NYHA avanzata, la fibrillazione atriale e valori di creatinina serica > 2.5 mg/dl.

Nel paziente anziano prevale lo SC con normale funzione sistolica, che ha dimostrato di avere una prognosi a lungo termine simile a quella dello SC con funzione sistolica ridotta [89]. Inoltre, nel 60% dei pazienti di età avanzata sono presenti anche comorbidità extra-cardiache, che spesso rivestono un ruolo prognostico indipendente a breve e lungo termine [90]: tra queste, deficit cognitivo, disturbi della deambulazione, incontinenza urinaria e depressione. La presenza di deficit cognitivo si è dimostrata essere infatti un potente predittore di disabilità e mortalità sia a breve che a lungo termine nel paziente con SC [91]. Inoltre, negli anziani ospedalizzati per SC anche la carenza di rapporti sociali ed affettivi costituisce un potente predittore di eventi CV nell'anno successivo al ricovero [92]. In ragione della complessità del paziente anziano, la stima della prognosi deve essere necessariamente multifattoriale e, nel processo decisionale, deve essere inclusa la valutazione del grado di comorbidità, disabilità e fragilità [84]. Il paziente fragile presenta una ridotta risposta agli stress esterni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità. Nei pazienti affetti da SC la fragilità ha una prevalenza stimata che oscilla dal 20 al 74% in funzione dell'età (supera il 50% nei pazienti con età > 70 anni) e dei criteri utilizzati per la diagnosi; risulta più comune nei pazienti con HFpEF, tipicamente più anziani e maggiormente comorbosi [93]. L'impatto negativo della fragilità sulla sopravvivenza è stato dimostrato da uno studio condotto su di una coorte di 190 pazienti ultrasessantenni (età media 77 anni, 53.7% maschi) con SC stabile in terapia ottimizzata [94]; la presenza di fragilità (40% dei casi) è risultata infatti associata ad un incremento significativo della mortalità ad 1 anno. Anche pazienti fragili che si ricoverano per AHF sono a maggior rischio di complicanze e riammissione, necessitano di un recupero prolungato e spesso vanno incontro a morte [95].

1.1.6. Terapia

Nei pazienti affetti da SC, i principali obiettivi della terapia farmacologica sono il miglioramento clinico, della capacità funzionale e della qualità della vita, la prevenzione dei ricoveri e la riduzione della mortalità. Se da una parte ormai numerose possibilità terapeutiche, farmacologiche e non, si sono dimostrate efficaci nello HFpEF, nei pazienti con FE > 40% ad oggi non esistono terapie raccomandate dalle Linee Guida [1].

Uno dei capisaldi nello HFpEF è rappresentato dalla terapia beta-bloccante che va iniziata a basse dosi e titolata gradualmente [1]. La terapia con antagonisti neuro-ormonali, tra cui Beta-Bloccanti (BB), inibitori dell'*Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARBs) e i *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*

(MRAs), ha mostrato di migliorare la sopravvivenza e ridurre mortalità e morbilità dei pazienti affetti da SC a frazione d'eiezione ridotta [96-101], pertanto, sono fortemente raccomandati per il trattamento di tali pazienti, a meno di controindicazioni o intolleranza [1]. Recentemente, l'associazione tra il Valsartan e l'inibitore della neprilisina Sacubitril (Entresto®, classe degli Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor -ARNI) si è rivelata superiore rispetto al solo Enalapril nel ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC nei pazienti affetti da HFrEF [102]. L'associazione tra un ACE-inibitore/ARBs/ARNI e un beta-bloccante è raccomandata in tutti i pazienti sintomatici affetti da HFrEF ma anche in caso di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro asintomatica, al massimo dosaggio tollerato [1]. Gli MRAs sono raccomandati nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ che rimangono sintomatici nonostante la terapia con ACE-inibitori e beta-bloccanti, al fine di ridurre la mortalità e il rischio di ospedalizzazione [1, 103]. La terapia diuretica va somministrata per migliorare i segni e i sintomi di congestione; il dosaggio varia in base alla gravità dello SC e dovrebbe non superare il minimo efficace a mantenere uno stato di euolemia, al fine di ridurre l'insorgenza di diuretico-resistenza. I diuretici dell'ansa per via endovenosa rappresentano il trattamento di scelta in caso SC acuto con segni/sintomi di sovraccarico [1], con lo scopo di migliorare la sintomatologia e ridurre la mortalità, soprattutto se il trattamento è iniziato precocemente (entro i 60 minuti dall'ammissione) [104]. L'ivabradina ha mostrato di ridurre l'end-point combinato di mortalità ed ospedalizzazione nei pazienti sintomatici con FEVS $\leq 35\%$, in ritmo sinusale e con frequenza cardiaca a riposo > 70 battiti/minuto, già in terapia con beta-bloccante, ACE-inibitore e MRAs [105]. In casi selezionati è indicato considerare la possibilità di impiantare un device come l'ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*) in prevenzione primaria e/o secondaria, il BIV (*BIVentricular Pacing*) per una CRT (*Cardiac Resynchronization Therapy*) nei soggetti con QRS ≥ 130 msec o il LVAD (*Left Ventricular Assist Device*) in caso di sintomi resistenti (**Figura 5**) [1].

Inoltre, le Linee Guida del 2016 [1], rafforzate dal recente Clinical practice update sullo SC [106], hanno introdotto una nuova classe di farmaci tra le opzioni terapeutiche dei pazienti con SC: le glifozine. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 al fine di prevenire o ritardare l'insorgenza di SC o prolungare la vita, dovrebbero essere usati empaglifozin [1], canaglifozin o dapaglifozin [106]. Il consenso degli esperti del 2019 [106] è ha suggerito che canaglifozin e dapaglifozin dovrebbero essere presi in considerazione anche per i pazienti con DM di tipo 2 e o malattia CV accertata o ad alto rischio CV, al fine di prevenire o ritardare l'insorgenza e le ospedalizzazioni per SC. Queste indicazioni

sono emerse a seguito della pubblicazione degli studi EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)[107] in cui empagliflozin ha dimostrato di ridurre in pazienti affetti da DM di tipo 2 e malattia CV la mortalità per tutte le cause del 30%, la mortalità per cause CV del 38% e la le ospedalizzazioni per SC del 35%, e DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events)[108] e CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) che hanno invece riportato dati simili per dapagliflozin e canagliflozin sulla riduzione delle ospedalizzazioni per SC, ma non per la riduzione di mortalità per tutte le cause (hazard ratio -HR- 0.90 e 0.93, rispettivamente)[109] o per cause CV (HR 0.96 e 0.93, rispettivamente).

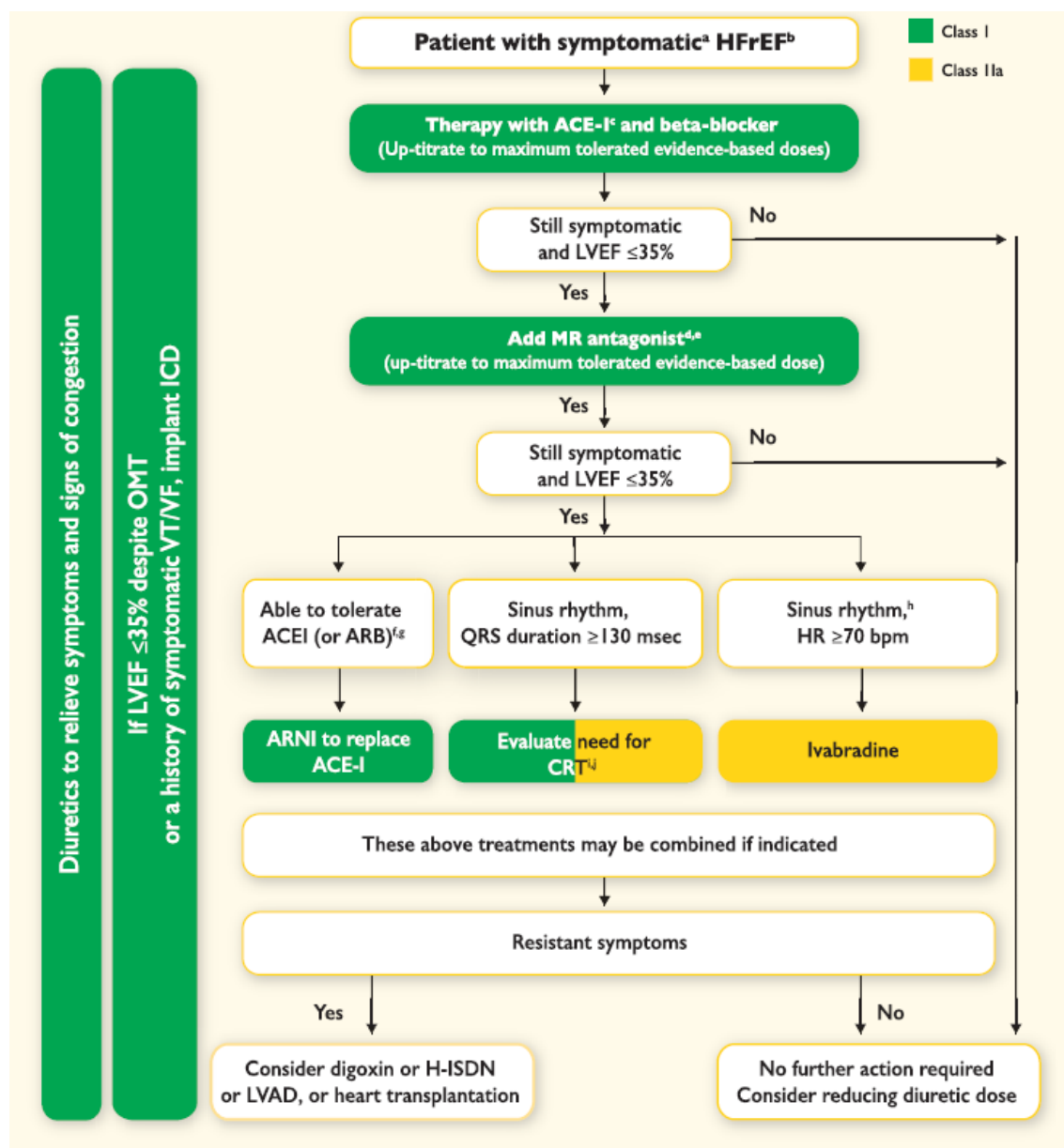


Figura 5. Algoritmo terapeutico per pazienti sintomatici con HFrEF [da 1].

Finora nessun trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente la mortalità e la morbilità dei pazienti affetti da HFpEF o HFmrEF. Tuttavia, poiché spesso si tratta di pazienti anziani, complessi e con numerose comorbidità sia CV che non, le Linee Guida raccomandano la valutazione, la gestione e il trattamento delle patologie associate oltre all'utilizzo di diuretici in caso di congestione, al fine di migliorare la sintomatologia e la prognosi di questa categoria di pazienti [1, 93] (*Figura 6*).

HFpEF Clinical Presentation Phenotypes						
		Lung Congestion	+Chronotropic Incompetence	+Pulmonary Hypertension (CpcPH)	+Skeletal muscle weakness	+Atrial Fibrillation
HFpEF Predisposition Phenotypes	Overweight/obesity/ metabolic syndrome/ type 2 DM	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretics (loop diuretic in DM) • Caloric restriction • Statins • Inorganic nitrite/nitrate • Sacubitril • Spironolactone 	+Rate adaptive atrial pacing	+Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+Exercise training program	+Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+Arterial hypertension	+ACEI/ARB	+ACEI/ARB +Rate adaptive atrial pacing	+ACEI/ARB +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+ACEI/ARB +Exercise training program	+ACEI/ARB +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+Renal dysfunction	+Ultrafiltration if needed	+Ultrafiltration if needed +Rate adaptive atrial pacing	+Ultrafiltration if needed +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+Ultrafiltration if needed +Exercise training program	+Ultrafiltration if needed +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation
	+CAD	+ACEI +Revascularization	+ACEI +Revascularization +Rate adaptive atrial pacing	+ACEI +Revascularization +Pulmonary vasodilators (e.g. PDE5I)	+ACEI +Revascularization +Exercise training program	+ACEI +Revascularization +Cardioversion + Rate Control +Anticoagulation

Figura 6. Strategie di trattamento fenotipo-specifico per soggetti con HFpEF [da 1].

1.2. Re-ospedalizzazioni: cause e fattori di rischio

La storia naturale dello SC è caratterizzata da frequenti re-ospedalizzazioni (> 1 milione l'anno tra Europa e Stati Uniti, 1-2% di tutte le ospedalizzazioni), tanto che, nei pazienti di età superiore ai 65 anni, lo SC acuto rappresenta la prima causa di ospedalizzazione [110]. Questi eventi si associano ad un peggioramento della prognosi [111] e, nei pazienti affetti da SC cronico, l'ospedalizzazione rappresenta uno dei più forti predittori di aumentata mortalità. In Italia le fonti relative a tali ospedalizzazioni sono rappresentate dai dati amministrativi del Ministero della Salute [112] e del Piano Nazionale Esiti, dai database regionali analizzati con tecniche di record-linkage [113] e da studi di registro [85, 114]. I dati dell'Istituto Superiore di Sanità mostrano che il DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) è numericamente al secondo posto con ~190000 dimissioni (2.9% del totale), il 4% di tutte le giornate di ricovero e una degenza media di 9.1 giorni [112]. Nei paesi altamente sviluppati quali l'Italia, i costi legati alle ospedalizzazioni per SC rappresentano il principale determinante della spesa annua a carico del Sistema Sanitario Nazionale per singolo soggetto affetto ed ammontano a più di 11 mila euro a paziente (85% del totale) [81].

Alla luce dell'aumentata frequenza delle ospedalizzazioni per SC e dei relativi costi associati, il maggior interesse volto alla loro riduzione ha incentivato la ricerca dei fenotipi di pazienti a maggior rischio di eventi futuri al fine di individuare la miglior strategia terapeutica [60]; tuttavia, nonostante i numerosi predittori clinici già noti, resta difficile validare un modello di rischio per la riammissione che sia robusto e di facile utilizzo [115, 116]. Mediante un'analisi condotta su una coorte di 8543 pazienti Canadesi dimessi dopo un'ospedalizzazione per SC, *Chun et al.* [117] hanno mostrato come il rischio di re-ospedalizzazione abbia tre fasi nella storia clinica di un paziente. Nello specifico: il 30% delle re-ammissioni per cause CV avviene nei primi due mesi dalla dimissione ospedaliera, il 50% negli ultimi due mesi prima della morte mentre nell'intercorrente fase di plateau il tasso di reingressi scende al 15-20% (**Figura 7**).

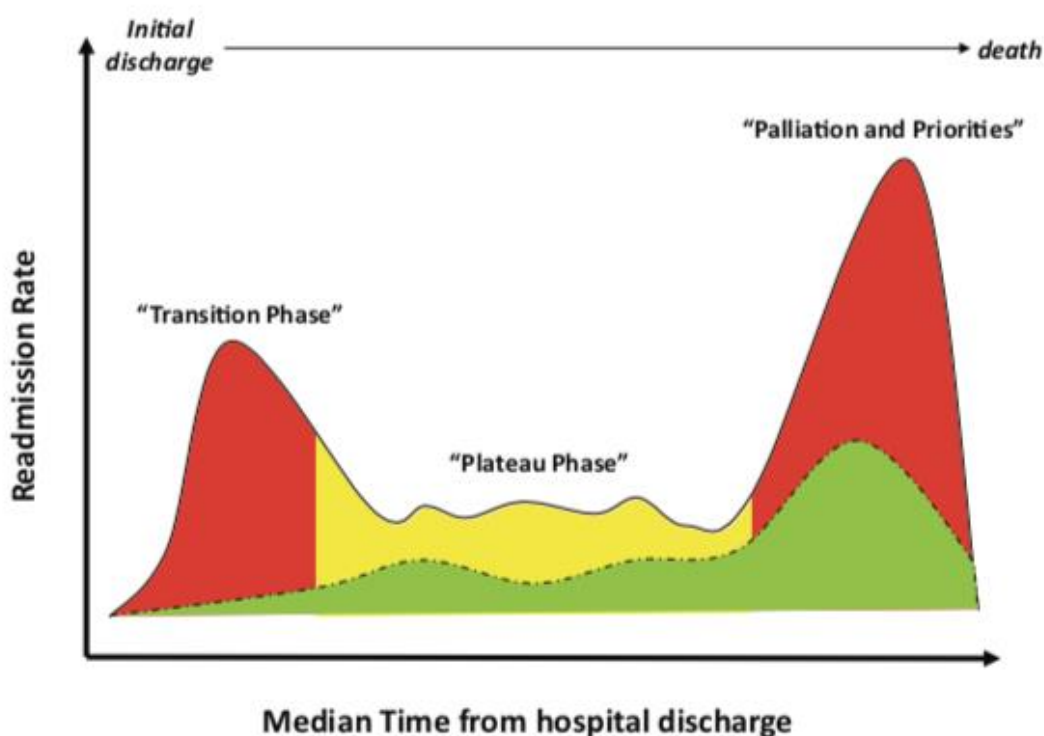


Figura 7. Fasi del rischio di ospedalizzazione nella storia clinica dei pazienti affetti da SC [da 109].

Generalmente si ospedalizzano pazienti di età media pari a 70-75 anni, nel 40-50% dei casi di sesso femminile [118]; la maggior parte presenta una riacutizzazione di uno SC cronico, spesso con marcati segni di congestione polmonare [12]. Nella metà dei casi circa si ospedalizzano pazienti affetti da HFpEF [89, 119] e fino a metà delle re-ospedalizzazioni [120], soprattutto in questa categoria di pazienti e nella popolazione anziana, sono legate a comorbidità e cause non CV (polmoniti e altre patologie respiratorie, traumi, patologie gastrointestinali, patologie renali, neoplasie, altro); spesso contribuiscono ad aumentare le re-ospedalizzazioni precoci anche fattori individuali (ad es. scarsa aderenza terapeutica) e sociali (isolamento) [121, 122].

I pazienti ospedalizzati per SC acuto mostrano un tasso di riammissione molto alto, soprattutto nei primi 15-30 giorni dopo il rientro a domicilio, attestandosi intorno al 20-25% nell'arco del primo mese [123]; nello studio *PROTECT* [124] e nell'*EVEREST trial* [125] il tasso di riammissione a 30 giorni è risultato essere intorno al 20% (20.1% e 24% rispettivamente), maggiore nei primi giorni dopo la dimissione. Tale percentuale sale al 30% a 60 e 90 giorni [3, 126] e quasi al 50% a 6 mesi dopo la dimissione per una riacutizzazione o per un primo episodio di SC, determinando un notevole aumento della spesa sanitaria [127]. Nel registro cardiologico *IN-HF Outcome* [86] il 30.7% dei pazienti

incorreva in una re-ospedalizzazione ad 1 anno, nello studio *ESC HF-Long Term* il 44.4% [128], mentre nel registro *ESC-HF Pilot* [129] una successiva re-ospedalizzazione si è verificata nel 43.9% dei pazienti ospedalizzati e nel 31.9% di quelli ambulatoriali. L'Osservatorio *ARNO*, relativo a 5 Aziende Sanitarie Locali italiane, ha riscontrato un tasso di re-ospedalizzazioni per SC del 59.9% ad 1 anno, in oltre la metà dei casi (53%) per cause non CV [81]. Nell'*EVEREST Trial* [125] invece i pazienti ricoverati per cause non CV erano il 38%, contro il 14% di quelli ospedalizzati per cause CV. Nel registro cardiologico *IN-HF Outcome* [86] la causa del nuovo ricovero era cardiovascolare nel 73% dei pazienti, negli archivi regionali nel 51% dei casi. Per tale motivo, al fine di prevenire le re-ospedalizzazioni e ridurre l'elevato burden finanziario associato, la gestione del paziente anziano comorboso affetto da SC deve tenere in considerazione sia le comorbidità CV che quelle non CV [130].

Le re-ammissioni precoci dopo la dimissione ospedaliera sono spesso attribuite ad un trattamento inadeguato durante la degenza, soprattutto in termini di decongestione con la terapia diuretica, ad una scarsa coordinazione tra i servizi ospedalieri e territoriali o ad un inadeguato accesso alle cure nell'immediato rientro a domicilio. Negli Stati Uniti si stima che fino al 75% delle re-ospedalizzazioni siano prevenibili [131], per esempio, mediante il raggiungimento della decongestione e la stabilizzazione clinica con terapia diuretica per os, il trattamento dei fattori scatenanti e la titolazione della terapia medica prima della dimissione. Le re-ospedalizzazioni per SC sono tipicamente precedute da un graduale incremento delle pressioni di riempimento ventricolare, che generalmente inizia almeno due settimane prima rispetto alla comparsa di segni e sintomi conclamati [132]; il rischio di riacutizzazione è strettamente associato a tale rialzo e diventa progressivamente maggiore se la pressione arteriosa diastolica polmonare media nelle 24 ore supera i 18 mmHg [133]. Al momento dell'ospedalizzazione la maggior parte dei pazienti presenta segni di overload (stasi polmonare, turgore giugulare ed edemi) e, poiché la congestione rappresenta il principale determinante delle re-ospedalizzazioni [134], il suo riconoscimento e trattamento, fin dalla fase sub-clinica, è essenziale per ridurre il tasso delle stesse. Questo è dimostrato nel *CHAMPION trial* [135], nel quale l'aggiustamento della terapia sulla base dei valori di pressione arteriosa polmonare, misurata direttamente con monitor impiantabile, ha mostrato di ridurre le ospedalizzazioni per SC del 39%. La decongestione è lo scopo principale della terapia medica in acuto e le linee guida Europee sullo SC raccomandano il raggiungimento della miglior decongestione possibile e dell'euvolemia prima del rientro a domicilio [1, 69], poiché la presenza di congestione

residua alla dimissione si associa con un' aumentata probabilità di riammissione a 6 mesi [67]. Tale congestione può essere individuata utilizzando, tra le altre cose, alcuni score clinici quali ad esempio lo score *EVEREST* (punteggio 0-18) [67], valutato alla dimissione; avere uno score ≥ 1 si associa con un incremento del 10% della probabilità di re-ospedalizzarsi a 6 mesi [67]. Nella post-hoc analisi degli studi *DOSE-AHF (Diuretic Optimization Strategy Evaluation)*[136] e *CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure)*[137], condotta su 496 pazienti congesti ospedalizzati per SC, è stato invece utilizzato l'*Orthodema score*, calcolato sulla base della presenza di ortopnea ed edemi periferici. Tale analisi ha mostrato che avere uno score più alto alla dimissione si associa ad un maggior numero di eventi nei 60 giorni successivi, mentre uno score calcolato uguale a 0 si associa ad un minor tasso di re-ospedalizzazioni e visite non programmate in tale periodo [59]. Tuttavia, l'ecocardiografia rimane il gold standard per la valutazione della congestione ed è superiore agli score clinici nel predire la riammissione nel breve-medio periodo [138].

Altri studi hanno cercato di individuare i fattori di rischio che durante una degenza per SC potessero essere correlati ad una reospedalizzazione precoce per SC. Ad esempio, nella *Post Hoc* Analisi dello studio *PROTECT*, un più alto tasso di re-ammissione entro 30 giorni è stato osservato in quei pazienti che presentavano un peggioramento della funzionalità renale nel corso della degenza (definita come un aumento dei valori di creatinina ≥ 0.3 mg/dl) associato a segni di congestione residua [139]. Anche i livelli plasmatici di biomarcatori cardiaci quali peptidi natriuretici e troponina cardiaca possono anticipare il rischio di re-ammissione. E' stato infatti osservato un più basso tasso di re-ospedalizzazione per cause CV a 6 mesi in quei pazienti in cui era stata registrata una riduzione dei valori dei peptidi natriuretici durante il ricovero [140], mentre una riduzione lieve ($< 30\%$ del valore iniziale) o un BNP alla dimissione > 250 pg/ml sono risultati associati ad un alto rischio di re-ospedalizzazione [141]. Anche la durata del ricovero indice sembra influenzare il rischio di re-ospedalizzazione a 30 giorni ed in particolare un più alto rischio è stato osservato nei pazienti con degenze molto brevi o molto lunghe [142].

Nello studio *PROTECT (ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy)* i principali predittori di riammissione sono risultati essere un peggioramento del ricovero per SC, la presenza di ortopnea, l'iponatriemia e alti livelli di azoto ureico all'ammissione [124]; nel *BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure)* l'età avanzata, peggiori ricoveri per SC, la presenza di edemi periferici, valori di PAS < 140

mmHg e un filtrato glomerulare stimato secondo la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) < 40 ml/min [143]. Nello studio *OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure)* i predittori di riammissione sono risultati essere l'età, il peso, la PAS, la sodiemia, i valori di creatinina e il burden di comorbidità [144]. Nell'immediato post-dimissione invece, oltre alla presenza di segni e sintomi di congestione [145] sono risultati associati ad un più elevato rischio di re-ospedalizzazione il peggioramento della funzione renale e un incremento del peso corporeo [146, 147] o dei valori di NT-proBNP [148]. I pazienti a maggior rischio sono quelli affetti da CIC [149], diabete mellito [150], BPCO [151], insufficienza renale [152, 153], anemia, depressione e decadimento cognitivo [80], cachessia e sarcopenia [154]; anche la presenza di disabilità, limitazione funzionale e fragilità, è risultata essere un importante predittore di aumentato tasso di re-ospedalizzazione [155, 156]. Nello studio di *Farré et al.* un'associazione indipendente è stata evidenziata tra la presenza di diabete mellito, fibrillazione atriale, malattia renale cronica, cardiopatia ischemica cronica, valvulopatia, storia di ricoveri nell'anno precedente e un aumentato rischio di re-ospedalizzazione [19]. Patologie CV quali ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica conferiscono un maggior rischio di ospedalizzarsi per cause CV, mentre patologie quali insufficienza renale cronica, malattie polmonari e diabete mellito conferiscono un aumentato rischio sia di complicanze CV che non-CV [157].

La terapia con MRAs e quella digitalica (se aggiunta alla terapia diuretica e con ACE-inibitori in pazienti affetti da SC cronico in ritmo sinusale, anche a funzione preservata) hanno mostrato invece di ridurre significativamente il tasso di ospedalizzazioni a breve [158-160] e lungo termine [161]. Nello studio *OPTIMIZE-HF* [144], la riduzione del rischio di ricovero è stata osservata mediante una miglior aderenza alle linee guida internazionali in termini di terapia farmacologica. I dati provenienti dal Registro Svedese (*Swedish Hospital Discharge Registry*) [162] hanno mostrato una riduzione delle re-ospedalizzazioni mediante l'introduzione in terapia di ACE-I e beta-bloccanti, l'inserimento dei pazienti in programmi di cura e gestione domiciliare e mediante un più efficace trattamento delle patologie associate. Infatti, poiché il rischio di re-ospedalizzazione è proporzionale al numero di patologie associate [90], la gestione attiva delle comorbidità è di particolare importanza, soprattutto nei pazienti affetti da HFpEF [157], così come la programmazione di una visita di follow-up (FU) alla dimissione [163], al fine di individuare precocemente il deterioramento clinico e monitorare i segni e

sintomi associati. Infatti, ampi programmi post-dimissione, comprendenti l'educazione del paziente e del *care-giver*, per esempio all'importanza della restrizione sodica e idrica, collaborazioni con infermiere specializzate e visite di follow-up schedulate, possono ridurre il rischio di re-ammissione precoce del 25% [164, 165]. Poichè in circa la metà dei casi le riammissioni per SC avvengono prima della visita d'ingresso [166], particolarmente importante risulta essere l'impatto di tali programmi nell'immediato periodo post-dimissione [167-169], soprattutto mediante la programmazione di una visita entro 7-10 giorni dal rientro a domicilio. Gli outcome migliori sono stati osservati nei casi in cui si veniva a creare una stretta collaborazione tra Specialista Cardiologo e Medico di Medicina Generale [145, 170]; al contrario, un'intensa sorveglianza del peso e dei parametri vitali mediante tele-monitoraggio non ha mostrato di ridurre le ospedalizzazioni [171-173]. Le strategie efficaci nel ridurre le re-ospedalizzazioni precoci sono generalmente poco efficaci nei pazienti affetti da SC avanzato, nei quali si osserva un aumentato numero di ospedalizzazioni per SC negli ultimi 30-60 giorni prima del decesso [119, 174]; in questa categoria di pazienti, l'accesso al servizio di cure palliative può determinare una migliore gestione dei sintomi e quindi una minore necessità di ospedalizzarsi [175].

1.3. Gestione post-acuta e modelli assistenziali di continuità di cura nel post-dimissione

Come già sottolineato, l'immediato post-dimissione dopo un ricovero per SC acuto rappresenta un periodo vulnerabile per il paziente, caratterizzato da un aumentato rischio di andare incontro a deterioramento delle condizioni cliniche generali, re-ospedalizzazione e morte [176, 177]. La gestione dei pazienti in questa fase è spesso complessa a causa di fattori clinico-epidemiologici quali età avanzata (e conseguente presenza di deficit cognitivi, fragilità e ridotto supporto sociale), multimorbilità e complessità della terapia (farmacologica e non), ma anche di fattori organizzativi come variabilità degli standard di cura e frammentazione della rete assistenziale. Dagli anni '90 sono stati progressivamente sviluppati diversi modelli di cura che, in studi preliminari, si sono dimostrati efficaci nel ridurre le re-ospedalizzazioni (sia per scompenso cardiaco che per tutte le cause), il tasso di mortalità ed i costi associati nonché nel migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da SC [178]. Tra questi troviamo:

- **Educazione del paziente**, ovvero colloquio effettuato da personale infermieristico dedicato al fine di istruire il paziente sull'importanza del “*self-maintenance*” (controllo giornaliero del peso corporeo, regolare assunzione della terapia farmacologica, corrette abitudini alimentari) [179] e del riconoscimento di segni e sintomi d'allarme e su come intervenire per ristabilire l'equilibrio precedente (“*self-management*”). A tal fine possono essere messi a disposizione video educativi o CD-ROM interattivi; tuttavia, non tutti i pazienti sono in grado riconoscere un cambiamento, definirne la severità, applicare un trattamento e valutarne l'efficacia [180, 181].
- **Intervento del Farmacista**, ovvero riconciliazione ed ottimizzazione della terapia farmacologica, educazione del paziente al controllo dei fattori di rischio CV (tra cui cessazione del fumo di sigaretta ed esecuzione di attività fisica) e monitoraggio di segni/sintomi sospetti; può avvalersi anche di visite a domicilio da parte del farmacista [182, 183].
- **Tele-monitoraggio**, articolato in tre livelli di complessità [135, 184]:
 - Semplice: non invasivo; il paziente riferisce peso, PA e frequenza cardiaca (FC) durante colloquio telefonico;
 - Avanzato: non invasivo; il paziente invia il tracciato elettrocardiografico per via telematica e riferisce i parametri vitali.

- Invasivo: monitoraggio cardiaco avanzato mediante device impiantabili quali ICD, CRT oppure attraverso dispositivi specifici per registrare impedenza intratoracica, pressione cardiaca destra, pressione in atrio sinistro, pressione polmonare.
- **Supporto telefonico**, ovvero somministrazione telefonica, da parte di personale infermieristico, di questionari standardizzati atti a confermare l'aderenza alla terapia, migliorare l'educazione, gestire le complicanze e rispondere ad eventuali domande e/o dubbi [185-188].
- **Visite infermieristiche domiciliari** (*nurse home visits*), volte principalmente ad educare il paziente al “*self-maintenance*” ed al “*self-management*”, nonché a riconciliare ed ottimizzare la terapia [189-191].
- **Gestione da parte di personale infermieristico** (*Nurse Case Management, NCM*), ovvero presa in carico da parte del personale infermieristico che interviene mediante supporto telefonico e visite domiciliari programmate [192-194].
- **Cliniche ambulatoriali** (*Disease Management Clinics, DMCs*), ovvero programmi di follow-up ambulatoriale con periodica rivalutazione da parte dei membri di un team multidisciplinare (Cardiologi, Geriatri, personale infermieristico, Psicologi, Dietiste e Fisioterapisti) [195-198].

Tutti i modelli di cura descritti, a prescindere dalla complessità del servizio erogato, presentano sia vantaggi che svantaggi. Ad esempio, per quanto le cliniche ambulatoriali permettano una valutazione più completa del paziente, non sempre sono in grado di prenderlo in carico con tempistiche adeguate oppure, talvolta, possono essere difficilmente accessibili al paziente stesso (per lontananza o difficoltà negli spostamenti). Il supporto telefonico invece, pur essendo ampiamente accessibile (anche in tempi rapidi) e a basso costo, non consente di oggettivare la presenza di segni di scompenso e di effettuare rilevanti variazioni terapeutiche.

L'efficacia dei diversi modelli di cura è stata a lungo oggetto di dibattito ed in letteratura i dati sono contrastanti: alcuni studi ne dimostrano l'efficacia nel ridurre il tasso di re-ospedalizzazioni e la mortalità [199-201], altri si esprimono in senso negativo [202-204]. Recenti meta-analisi hanno cercato di fare chiarezza andando a valutare quali fossero i modelli più efficaci, rispetto alle cure primarie, nel ridurre re-ospedalizzazioni, mortalità e costi. Nello specifico:

- Nella meta-analisi di *Phillips C. O. et al.* [205], i pazienti assegnati ad un programma di follow-up post-dimissione mostravano un minor tasso di ricovero per tutte le cause, comprese la riacutizzazione di SC e le malattie CV, rispetto a quelli destinati all'*usual care* (sole cure primarie); a questi risultati si aggiunge anche la riduzione dell'end point combinato (riduzione delle ospedalizzazioni + riduzione della mortalità), un minor tasso di mortalità per tutte le cause, una LOS iniziale simile ed un significativo miglioramento dello score di QOL durante il FU nonostante costi mensili di cura simili o inferiori.
- La meta-analisi condotta da *Feltner C. et al.* [206] ha invece valutato l'efficacia dei diversi modelli di cura (visite a domicilio programmate, supporto telefonico, tele-monitoraggio, ambulatori per lo SC costituiti da team multidisciplinari, ambulatori tenuti da personale infermieristico, ambulatorio di medicina generale, educazione del paziente), rispetto alle cure primarie, nel ridurre il tasso di re-ospedalizzazione e di mortalità a 30 giorni e a 3-6 mesi dalla dimissione dopo un ricovero per SC. In tale meta-analisi gli Autori hanno evidenziato come nessun modello di cura si sia mostrato efficace nel ridurre il tasso di re-ospedalizzazioni e la mortalità a 30 giorni. Considerando invece il FU a 3-6 mesi, le visite ambulatoriali e i programmi di visite domiciliari si sono dimostrati efficaci nel ridurre il tasso di re-ospedalizzazione per tutte le cause e la mortalità. Il supporto telefonico sembrerebbe invece ridurre il tasso di re-ospedalizzazione per SC e la mortalità, ma non il tasso di re-ospedalizzazione per tutte le cause.
- La meta-analisi di *Van Spall H. G. C. et al.* [207] ha invece mostrato come il modello di cura più efficace nel ridurre la mortalità dopo ospedalizzazione, rispetto all'*usual care*, sia un programma di visite domiciliari da parte di infermiere specializzate (*nurse home visits*), seguito dalla presa in carico da parte di Cliniche dedicate (DMCs). Tuttavia, seppur le *nurse home visits* risultino più efficaci, esse non raggiungono la significatività statistica. Considerando la sotto-analisi degli studi con FU < 6 mesi, solo le DMCs si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità per tutte le cause. Considerando invece la sotto-analisi degli studi con FU > 6 mesi, sia le *nurse home visits* che le DMCs sono risultate efficaci nel ridurre la mortalità. Per quanto riguarda invece le re-ospedalizzazioni, le *nurse home visits* sono risultate più efficaci nel ridurre le NCM che delle DMCs, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Nella sotto-analisi degli studi con FU < 6 mesi, i modelli di cura più efficaci nel ridurre le re-

ospedalizzazioni rispetto all'*usual care* sono risultati essere le *nurse home visits* e le *DMCs*, in quelli con FU > 6 mesi invece le *nurse home visits*, il *NCM* e le *DMCs*. Al contrario, i modelli di cura basati sul supporto telefonico, sul telemonitoraggio, sulla consulenza da parte del farmacista o sulla sola educazione del paziente non si sono dimostrati efficaci nel ridurre né la mortalità né le re-ospedalizzazioni. Infine, questa metanalisi ha dimostrato come l'applicazione di un programma di FU determini una riduzione dei costi di gestione per questi pazienti e, tra questi, in particolare le *nurse home visits* seguite dal *NCM* e dalle *DMCs*.

I limiti di queste meta-analisi sono rappresentati dall'ampia variabilità delle popolazioni arruolate, delle componenti dei vari programmi e delle competenze professionali impiegate nonché dall'inadeguata definizione degli standard di cura a confronto e dalla diversità nella struttura dei servizi sanitari presenti nei vari centri. Tuttavia, uno stretto follow-up da parte di un team multidisciplinare (composto da medici specializzati, infermieri, fisioterapisti, dietisti e psicologi) e comprensivo di visita medica, ottimizzazione della terapia, educazione del paziente al "*self-maintenance*" e al "*self-management*" sembra ridurre il tasso di re-ospedalizzazione e la mortalità per tutte le cause.

Alla luce di questi dati, sia le Linee Guida Europee raccomandano il coinvolgimento dei pazienti affetti da SC in speciali programmi di follow-up multidisciplinare con un livello di evidenza di classe I A (**Figura 7**).

E' raccomandato arruolare i pazienti affetti da SC in un programma di cura multidisciplinare al fine di ridurre il rischio di re-ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
--	---	---

Figura 8. Modificata da [1].

Anche le Linee Guida dell'*AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)* raccomandano un FU multidisciplinare comprensivo di *counseling* individuale e familiare, valutazione dietetica, intervento infermieristico e da parte dei servizi sociali, gruppi di supporto e adozione di misure volte a migliorare l'aderenza terapeutica [208]. L'efficacia di tali misure è stata dimostrata in numerosi studi e meta-analisi [199, 206, 209]. Ad esempio, nello studio di *Cerqueiro J.M. et al.*, condotto su 258 pazienti (età media 80 anni; 51.9% donne), l'inserimento dei pazienti affetti da SC e multiple

comorbidità in un programma di gestione multidisciplinare (*UMPIC program*, diretto da Internisti ed infermiere specializzate) ha mostrato di ridurre significativamente il tasso di ospedalizzazioni e accessi al PS per SC (dell'85% e del 72.8% rispettivamente) nei 12 mesi successivi alla presa in carico rispetto ai 12 precedenti la stessa, soprattutto nei pazienti con storia di re-ospedalizzazioni multiple [210]. Anche nello studio di *Michael W. Rich et al.*, un intervento multidisciplinare (basato su educazione dei pazienti da parte di infermiere specializzate, valutazione dietetica, colloquio con i servizi sociali, visite mediche e stretto follow-up post-dimissione con visite domiciliari e contatti telefonici) ha mostrato di ridurre sia il tasso di riammissioni a 90 giorni che la spesa medica complessiva, oltre a migliorare la qualità della vita dei pazienti anziani ospedalizzati per SC [211].

Nel 2016 l'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha redatto un documento contenente il censimento degli ambulatori dedicati alla cura delle persone affette da SC presenti in Italia (*Figura 9 e 10*) [179]. In tale documento veniva inoltre proposto un modello di rete cardiologica per la cura del paziente con SC, i cui nodi essenziali sono costituiti da:

- Medicina Generale e Presidi territoriali per la cura dello SC (collocati nell'ambito della Specialistica ambulatoriale, di strutture di degenza non cardiologiche, in presidi con il solo PS, in strutture intermedie di Lungodegenza ed in strutture riabilitative cardiologiche) che generalmente si fanno carico del paziente stabile (sintomatologia e dosaggio del diuretico per via orale stabili da almeno 15 giorni in assenza di segni di congestione ed ipotensione sintomatica) ed a rischio medio-basso, nonché del paziente anziano fragile con poli-patologia. Prevede l'educazione del paziente e la sorveglianza clinica con pronto trattamento delle cause di possibile instabilità.
- Centri Cardiologici Ospedalieri che accolgono i pazienti in regime di ricovero per SC acuto e si fanno carico dell'esecuzione di indagini diagnostiche, dell'inserimento della terapia specifica e/o della sua ottimizzazione e della programmazione del successivo FU. Si fanno anche carico di pazienti con malattia cronica che necessitano di completare l'iter diagnostico-terapeutico.
- Centro Medico-Chirurgico/Unità Scempenso Cardiaco Avanzato, dedicati a pazienti in uno stadio avanzato di malattia, ad alto rischio e/o clinicamente instabili e candidati a trattamenti avanzati (supporto cardiaco meccanico, trapianto cardiaco).

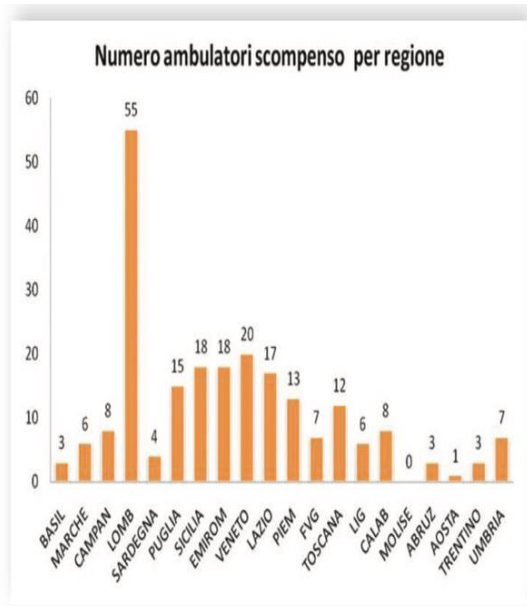
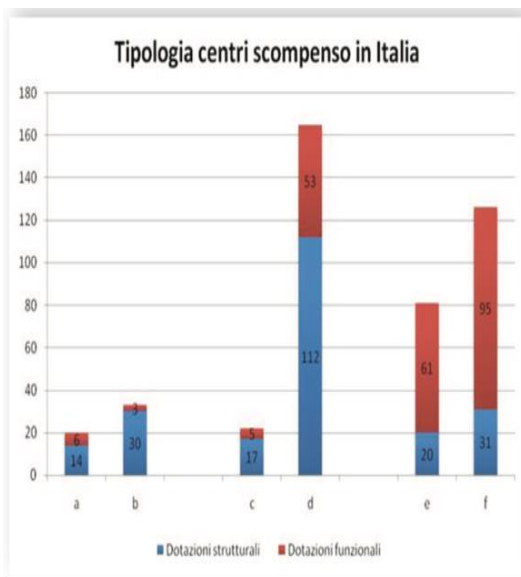


Figura 9. Distribuzione degli Ambulatori Scopenso nelle diverse regioni Italiane [da 179].



- a. No degenza;
- b. Solo degenza;
- c. Degenza + Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC);
- d. Degenza + UTIC + Emodinamica + Elettrofisiologia;
- e. Degenza + UTIC + Emodinamica + Elettrofisiologia + Cardiocirurgia (CCH);
- f. Degenza + UTIC + Emodinamica + Elettrofisiologia + CCH + impianto di LVAD o trapianto.

Figura 10. Tipologia dei Centri comprensivi di un Ambulatorio Scopenso in Italia [da 179].

Tutti i nodi di questa rete dovrebbero inoltre farsi carico di attivare le Cure Palliative per la presa in carico congiunta dei pazienti con SC in fase terminale, ovvero pazienti gravemente sintomatici o con frequenti ricoveri ospedalieri nonostante una terapia già ottimizzata (farmacologica e non farmacologica), non candidabili a trapianto cardiaco, con cachessia cardiaca o progressivo declino funzionale (mentale e fisico).

Il contesto epidemiologico dei paesi occidentali, caratterizzato da un crescente invecchiamento delle popolazione e dal conseguente aumento di multi-morbilità e cronicità, impone un potenziamento della gestione dello SC nelle fasi inter-critiche sul territorio. Infatti, come mostrato da *Howlet* [204] in un suo editoriale, gli attuali programmi di FU andrebbero potenziati mediante: l'implementazione del coinvolgimento multi-professionale; l'affidamento dei pazienti a basso rischio al territorio lasciando agli ambulatori cardiologici i pazienti con SC di prima diagnosi; l'adozione di protocolli di cura standardizzati e l'aumento della quota di popolazione a cui si offre tale supporto; infine, potenziando la collaborazione con le cure primarie in modo da ampliare i processi di cura alla prevenzione ed al trattamento delle patologie non CV (quali infezioni e riacutizzazione di BPCO), frequentemente responsabili delle re-ospedalizzazioni per SC (*Figura 11*).

Caratteristiche	Situazione attuale	Evoluzione necessaria
Personale	Cardiologi specialisti in SC, infermieri	Mantenere, implementare, certificare le competenze Coinvolgimento multiprofessionale
Popolazione afferente	Accesso per riferimento specifico Generalmente a minor rischio di eventi della popolazione generale	Tutti i pazienti con SC di prima diagnosi Triage di pazienti a basso rischio verso la MG Mantenimento in follow-up dei pazienti a rischio elevato
Contesto assistenziale	Specialistico cardiologico Connessioni variabili con la MG	Connessione diretta con la MG con accesso facilitato Attività formativa e di supporto per la MG Chiara descrizione dei compiti delle cure primarie Organizzazione multispecialistica e multiprofessionale
Procedure cliniche	Molto variabili, non protocolli specifici Scarsa integrazione con protocolli di assistenza in altri reparti Assistenza di percorsi in rete	Formale definizione delle attività Riconciliazione della terapia farmacologica Protocolli di cura standardizzati (PDTA) Educazione del paziente e formazione all'autocura Istituzione di percorsi intraospedalieri e di rete
Composizione dell'attività	80-90% controlli 10-20% nuovi accessi <15% della popolazione seguita	Riduzione della quota di visite routinarie di controllo Incremento della quota di nuove visite Aumento della quota di popolazione cui si offre supporto specialistico

MG, medicina generale; PDTA, percorso diagnostico-terapeutico assistenziale; SC, scompenso cardiaco.
Modificata da Howlett⁴⁸.

Figura 11. Gli Ambuatori Scompenso: stato attuale e prospettive future [da 179].

2. RICERCHE PERSONALI

2.1. Premessa e scopo della tesi

Obiettivo del presente studio è quello di individuare i predittori di morte per tutte le cause ad 1 anno all'interno di una popolazione di pazienti anziani affetti da SC afferenti ad una unità dedicata alla valutazione e al trattamento dello SC nell'anziano (Unità Scopenso Cardiaco, USC). Secondo obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto della suddetta USC sul numero di re-ospedalizzazioni per SC nell'anno successivo alla presa in carico del paziente, rispetto ai 12 mesi precedenti.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Careggi di Firenze.

2.2. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in parte con un disegno osservazionale retrospettivo, volto ad indagare il primo outcome (mortalità per tutte le cause ad 1 anno), in parte come studio di intervento con un unico gruppo e controllo prima-dopo, per valutare l'efficacia della presa in carico da parte della USC in termini di riduzione delle ospedalizzazioni. La valutazione iniziale è stata condotta durante la prima visita del paziente presso l'USC, appartenente alla Struttura Organizzativa Dipartimentale Geriatria-Unità di Terapia Intensiva Geriatrica (SOD Geriatria-UTIG), del Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) Medico-geriatrico dell'AOU Careggi (Firenze), composta da medici specialisti in Geriatria e in Cardiologia. Tutti i pazienti arruolati prospetticamente hanno firmato il consenso informato; è stato fatto ogni sforzo per ottenere il consenso informato dei pazienti arruolati retrospettivamente, così come previsto dal protocollo di studio.

2.2.1. Soggetti dello studio

Selezione dei partecipanti

Sono stati considerati eleggibili per lo studio tutti i soggetti afferiti alla USC, nel rispetto dei seguenti criteri:

1. Età maggiore o uguale di 60 anni;
2. Diagnosi di SC di qualunque tipo (a frazione d'eiezione ridotta, conservata o mid-range; acuto e cronico), diagnosticato secondo i criteri delle linee guida ESC 2016 [1];
3. Sottoscrizione del consenso informato.

I pazienti provenivano da reparti di Medicina Interna, Cardiologia e Geriatria, dal Dipartimento di Emergenza e Accettazione e dall'Osservazione Breve dell'AOU Careggi, nonché su indicazione di medici di Medicina Generale o di specialisti (cardiologi e non) presenti sul territorio, ivi comprese strutture riabilitative dell'area Fiorentina.

Nessun criterio di esclusione era previsto dal protocollo.

2.2.2. Dati raccolti

In occasione dello screening per arruolamento, ciascun paziente è stato sottoposto ad una visita completa, che comprendeva la raccolta dei dati di seguito elencati.

Caratteristiche cliniche:

- Dati anagrafici (età, data di nascita, sesso, stato civile);
- Dati antropometrici (peso, altezza, BMI);
- Storia clinica cardiovascolare (classe funzionale NYHA, fattori di rischio cardiovascolare, eventi cardiaci pregressi, storia di fibrillazione atriale, numero di ricoveri per SC nell'anno precedente la visita);
- Comorbidità, sia valutata come singole malattie (malattia renale cronica valutata mediante filtrato glomerulare stimato secondo CKD-EPI, considerata moderata quando < 60 ml/min e grave quando < 30 ml/min; anemia intesa come valori di Hb < 12 g/dl nella donna e 13 g/dl nell'uomo; BPCO; storia di disturbo depressivo e di decadimento cognitivo; arteriopatia obliterante periferica - AOP) che come carico di comorbidità (Charlson Comorbidity Index age adjusted – Charlson Age) [212].

- Anamnesi farmacologica (particolarmente incentrata sulla terapia raccomandata dalle Linee Guida ESC1 per lo SC);
- Parametri vitali (pressione arteriosa e prove di ipotensione ortostatica, frequenza cardiaca, SpO2) ed esame obiettivo (turgore giugulare, reflusso epato-giugulare, epatomegalia, segni di congestione centrale e periferica), calcolo dell'*EVEREST Score* [62]. Come già descritto precedentemente, tale score prende in considerazione la gravità dei segni e sintomi alla dimissione da una dimissione per SC, quali dispnea, ortopnea, edemi declivi, TG, rumori umidi polmonari e astenia, assegnando ad ognuno un punteggio da 0 a 3 (range 0-18); avere uno score ≥ 1 si associa ad un incremento assoluto del 10% della probabilità di ospedalizzazione a 6 mesi mentre avere uno score ≥ 3 ad aumento assoluto del 10% della probabilità di morte per tutte le cause a 6 mesi [62].

Dati strumentali e bio-umorali:

- Elettrocardiogramma a 12 derivazioni, in particolare con rilievo di: ritmo e frequenza cardiaca, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, blocchi completi di conduzione destro o sinistro, onde Q patologiche;
- EcocolorDoppler cardiaco: diametro radice aortica, area atrio sinistro, diametrie e volumi sistolici e diastolici del ventricolo sinistro, FEVS, spessore del setto interventricolare e della parete posteriore, stima della funzione sistolica del ventricolo destro mediante rilevazione dell'escursione del piano valvolare tricuspidalico (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE), presenza e gravità di insufficienza aortica, mitralica e tricuspidalica, e stenosi aortica e mitralica;
- Ecografia Fast (dimensioni e collassabilità della vena cava inferiore; stasi polmonare e/o presenza di versamento pleurico);
- Esami di laboratorio: emoglobina (g/dl), creatinina (mg/dl), sodiemia (mEq/l), potassiemia (mEq/l), NT-proBNP (pg/ml).

Caratteristiche geriatriche:

- disabilità nelle Basic Activities of Daily Living – BADL [213] (valutazione della dipendenza nel fare il bagno, vestirsi, toilette, spostarsi, continenza urinaria e fecale, alimentarsi) e nelle Instrumental Activities of Daily Living – IADL [214] (valutazione della dipendenza nell'usare il telefono, fare la spesa quotidiana,

preparare un pasto caldo, fare lavori domestici leggeri o pesanti, fare il bucato, usare mezzi di trasporto pubblici, assumere correttamente medicinali e gestire le proprie finanze), espresse come numero di item delle due scale nelle quali venisse riferita necessità di aiuto da parte di una terza persona. Sono stati considerati disabili i partecipanti che avessero almeno 1 BADL persa.

- stima della sintomatologia depressiva mediante *Geriatric Depression Scale* (GDS) a 15 item [215];
- screening del deterioramento cognitivo mediante *Mini Mental State Examination* – MMSE [216];
- valutazione della performance fisica mediante Short Physical Performance Battery (SPPB) [217], composta da tre test cronometrati (velocità del cammino, test della sedia e test dell'equilibrio), il cui esito viene poi tradotto in un punteggio da 0 (performance pessima) a 4 (performance ottimale) sulla base del confronto con valori normativi. Il punteggio complessivo, dato dalla somma dei punteggi delle tre componenti individuali, è quindi compreso tra 0 e 12 punti.

Inoltre, in occasione della visita basale, ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione infermieristica volta ad indagare capacità di autogestione e aderenza alla terapia, seguita da un breve counseling. Infine, sulla base di quanto rilevato durante tale visita e al fine di stabilire il timing della successiva visita di follow-up, a ciascun paziente è stato assegnato un codice colore, nello specifico: 30 ± 15 giorni in caso di codice colore rosso, 3 ± 1 mese se codice giallo e 6 ± 2 mesi se codice verde.

La stessa valutazione è stata poi ripetuta a 12 mesi.

2.2.3. Outcome

Sono state considerate le seguenti misure di esito a 12 mesi:

- mortalità per tutte le cause;
- numero di ospedalizzazioni nell'anno successivo alla presa in carico, rispetto a quelle registrate nell'anno precedente.

2.2.4. Composizione dell'Unità Scompeso Cardiaco nell'Anziano e possibili percorsi assistenziali

I servizi che compongono l'USC nell'Anziano sono:

- Ambulatorio Scompeso Cardiaco nell'Anziano (Geriatría – UTIG);
- Reparto di Sub-Intensiva Geriatrica (Geriatría – UTIG);
- Day Hospital terapeutico (Geriatría – UTIG);

Le figure professionali facenti parte di tali servizi sono rappresentate da:

- Medici Specialisti in Cardiologia e Geriatría;
- Ricercatori/Medici con dottorato di ricerca;
- Medici in formazione specialistica di Geriatría;
- Personale infermieristico e Operatori Socio Sanitari;
- Dietista.

In funzione delle caratteristiche del paziente, i possibili percorsi assistenziali all'interno dell'Unità sono rappresentati da:

- Programmazione di una visita di controllo presso l'Ambulatorio Scompeso Cardiaco nell'Anziano con tempistiche guidate dal codice colore (come specificato in precedenza);
- In caso di instabilizzazione, resistenza alla terapia diuretica per via orale o peggioramento clinico in pazienti già in terapia medica ottimizzata, la possibilità di ricovero temporaneo presso il reparto di Geriatría – UTIG per sottoporsi a terapia diuretica o inotropica (dopamina, dobutamina, levosimendan) per via endovenosa;
- Nei pazienti che risultano stabili e in buon compenso a due successive visite di controllo, la possibile dimissione dall'USC e la presa in carico da parte del medico e/o cardiologo curanti.

2.2.5. Analisi statistica

I dati sono stati analizzati con il package statistico SPSS® versione 25.0 per Windows. Le variabili continue sono state espresse come media \pm DS, quelle categoriche come frequenze percentuali. Il confronto tra i valori medi di due gruppi è stato condotto mediante test t di Student, quello tra frequenze percentuali mediante test chi quadrato. Il grado di covarianza di variabili continue è stato valutato il coefficiente r di Pearson. Tutte le variabili che si sono dimostrate significativamente associate con l'outcome predefinito (mortalità a 12 mesi) all'analisi univariata, sono state inserite in un modello logistico multivariato con rimozione retrograda delle variabili ridondanti (*backward stepwise* con p-out 0.10), fino a ottenere il modello più parsimonioso.

Infine, per l'analisi dell'outcome secondario (impatto dell'intervento sulla riduzione delle ospedalizzazioni per SC dopo la presa in carico da parte della USC) è stato utilizzato il *t-paired* test, che permette di confrontare la stessa popolazione nei 12 mesi prima e dopo l'arruolamento nello studio.

La significatività statistica è stata fissata a valori di $p < 0.05$.

2.3. Risultati

2.3.1. Caratteristiche del campione

Dei 137 pazienti valutati in prima visita dal Novembre 2016 al Dicembre 2018, 14 non soddisfavano i criteri di eleggibilità. Di 123 arruolati, 20 (16.3%) non sono stati inclusi nell'analisi perchè persi al follow-up (n=10, 8.1%), dimessi perchè a basso rischio di riacutizzazione-(n=6, 4.9%) o perchè avviati a Riabilitazione Cardiologica (n=4, 3.3%) (**Figura 12**).

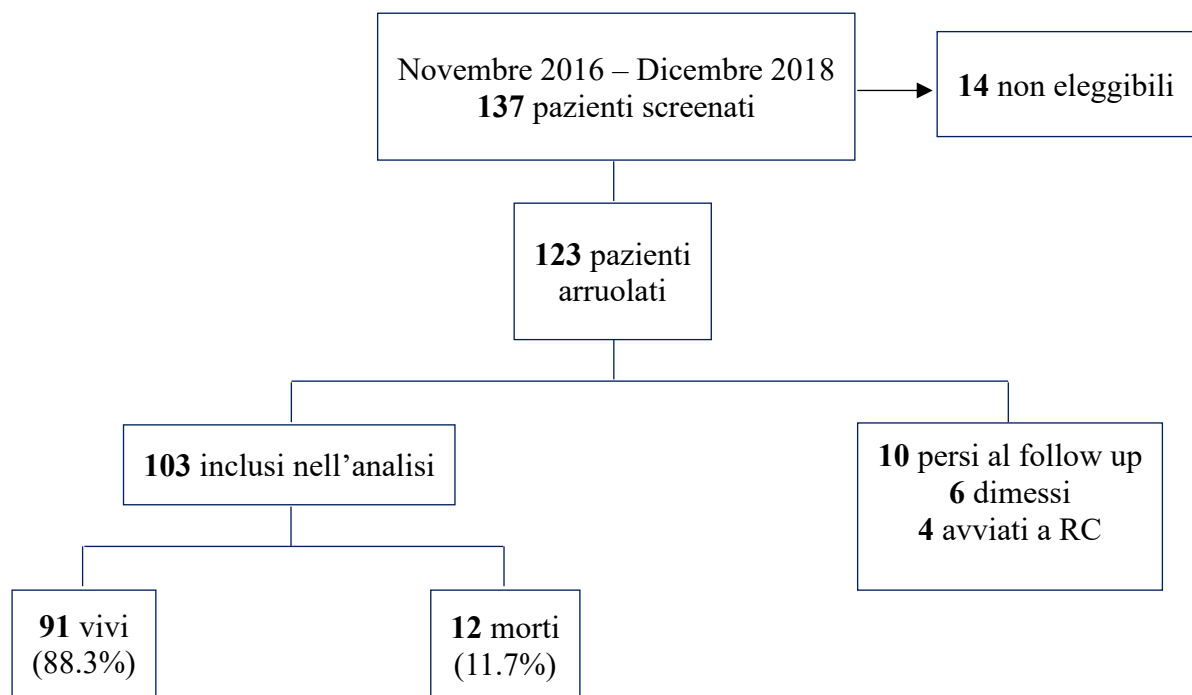


Figura 12. Flowchart dello studio.

RC = Riabilitazione Cardiologica.

Il campione risultava quindi costituito da 103 pazienti di età media pari a 82.0 ± 8.1 anni, 46 (44.7%) dei quali di sesso femminile. Di questi, 12 (11.7%) sono deceduti nel primo anno di follow-up. Le caratteristiche demografiche, la storia clinica e i fattori di rischio cardiovascolare della popolazione oggetto di studio sono riportate nella **Tabella 4**. La vedovanza nel campione sfiorava il 38%, mentre il 50.5% dei partecipanti era coniugato. Per quanto riguarda la tipologia di SC, il 39.8% dei partecipanti erano affetti da HFrEF, il 38.8% da HFpEF e il 21.4% da SC a frazione d'eiezione *mid-range*. La quasi totalità dei pazienti (n = 92; 89.3%) era afferrita alla nostra USC dopo una riacutizzazione di SC cronico, solo il 10.7% dei pazienti avevano uno SC di prima diagnosi. L'eziopatogenesi dello SC era, in ordine decrescente di frequenza, ischemica (n = 21; 20.4%), valvolare (n

= 15; 15.5%), mista valvolare-ischemica (N = 18; 17.5%), mista valvolare-ipertensiva (n = 10; 11.7%) e ipertensiva (n = 11; 10.7%). Tra i fattori di rischio cardiovascolare, il più frequentemente riportato in anamnesi era l'ipertensione arteriosa (n = 84; 81.6%), seguita da dislipidemia (n = 42; 40.8%), tabagismo attuale o pregresso (n = 41; 39.8%) e diabete mellito (N = 31; 30,1%); il 19.4% dei pazienti era obeso. Le comorbidità registrate erano, in ordine di prevalenza: malattia renale cronica (n = 64; 62.1%), fibrillazione atriale (n = 64; 62.1%), anemia (n = 51; 49.5%), cardiopatia ischemica cronica (n = 46; 44.7%), arteriopatia obliterante periferica (n = 25; 24.3%), depressione (n = 24; 23.3%), BPCO (n = 23; 22.3%), decadimento cognitivo (n = 16; 15.5%). I pazienti portatori di device (solo pacemaker, defibrillatore impiantabile o biventricolare: PM, ICD e CRT, rispettivamente) rappresentavano il 29.1% del totale.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche, storia clinica e fattori di rischio cardiovascolare del campione.

Caratteristiche cliniche	Totale (n = 103)
Età (anni)	82.0 ± 8.1
Femmine	46 (44.7)
Coniugati	52 (50.5)
Prima visita dopo 14 giorni	56 (54.4)
Tipo di scompenso cardiaco	
- HFrEF	41 (39.8)
- HFmEF	22 (21.4)
- HfpEF	40 (38.8)
Eziologia dello scompenso cardiaco	
- ischemica	21 (20.4)
- valvolare-ischemica	18 (17.5)
- valvolare	16 (15.5)
- valvolare-ipertensiva	12 (11.7)
- ipertensiva	11 (10.7)
Diabete	31 (30.1)
Ipertensione	84 (81.6)
Dislipidemia	42 (40.8)
Obesità	20 (19.4)
Tabagismo	41 (39.8)
Cardiopatia ischemica cronica	46 (44.7)
Device	
- PM	11 (10.7)
- BIV	2 (1.9)
- BIV-ICD	14 (13.6)
- PM-ICD	3 (2.9)
Fibrillazione atriale	64 (62.1)

Malattia Renale Cronica Severa	11 (10.7)
Anemia	51 (49.5)
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva	23 (22.3)
Arteropatia Obliterante Periferica	25 (24.3)
Depressione	24 (23.3)
Decadimento cognitivo	16 (15.5)
Charlson-Age score	7.24 ± 2.0

I valori sono media ± DS o n (%).

Abbreviazioni. HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mid-range Ejection Fraction; HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction; PM: pacemaker; BIV: biventriolare; ICD: Implantable Cardiac Defibrillator; Charlson-Age: Charlson Comorbidity Index age adjusted.

I principali rilievi obiettivi, le caratteristiche ecocardiografiche e bio-umorali del campione sono riportate nella **Tabella 5**. In occasione della prima visita, la maggior parte dei pazienti era in classe funzionale NYHA II (n = 43; 41.7%) o III (n = 49; 47.6%), mentre solo 6 pazienti erano in classe NYHA I e 5 in classe NYHA IV. Poco meno della metà dei pazienti (46.6%) aveva un calo pressorio rilevante (PAS > 20 mmHg o PAD > 10 mmHg) e sintomatico all'assunzione dell'ortostatismo (ipotensione ortostatica). Alla visita basale, il 46.6% dei pazienti presentava edemi declivi, il 40.8% turgore giugulare, il 38.8% epatomegalia, il 17.5% solo reflusso epato-giugulare e il 24.3% segni di stasi polmonare; l'EVEREST score medio calcolato era di 4.8±2.8. Alla valutazione ecocardiografica la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro aveva un valore medio di 44.6±13.1%. In 43 partecipanti (41.7%) all'ecocolorDoppler veniva riscontrata la presenza di una o più valvulopatie di grado almeno moderato e in particolare: insufficienza mitralica in 40 partecipanti, insufficienza tricuspidalica in 30 e stenosi aortica in 12.

Mentre l'informazione sull'autonomia funzionale, valutata mediante BADL e IADL, è disponibile per tutto il campione, solo a 38 pazienti era stata somministrata una testistica geriatrica completa, a causa dell'inserimento tardivo in protocollo della SPPB. I punteggi medi ottenuti sono stati: MMSE 25.5±5.2; GDS 4.9±3.3; SPPB 7.0±3.4. I pazienti disabili nelle BADL (almeno 1 item perso) erano 47 (45.6%), mentre 36 (32%) partecipanti erano completamente autonomi anche nelle IADL.

Tabella 5. Principali caratteristiche cliniche, ecocardiografiche e bio-umorali nella popolazione di studio.

Caratteristiche cliniche	Totale (n = 103)
NYHA	
- I	6 (5.8)
- II	43 (41.7)
- III	49 (47.6)
- IV	5 (4.9)
PAS	124.2±21.4
PAD	71.1±10.5
Ipotensione ortostatica	48 (46.6)
Peso (kg)	71.5±15.9
BMI (kg/m²)	27.6±5.4
Edemi declivi	48 (46.6)
Turgore giugulare	42 (40.8)
Epatomegalia	40 (38.8)
Stasi polmonare	25 (24.3)
EVEREST score	4.8±2.8
IM	40 (38.9)
SA	12 (11.7)
IT	30 (29.4)
VCI (mm)	19.7±4.8
FEVS (%)	44.6 ± 13.1
TAPSE (mm)	18.1±3.8
Creatinina (mg/dl)	1.3±0.4
Filtrato Glomerulare (ml/min/1.73m²)	52.3 ± 20.0
Emoglobina (g/dl)	12.1 ± 1.6
NT-proBNP (pg/ml)*	6353.4 ± 7212.3

* Dato disponibile solo per 58 pazienti.

I valori sono media ± DS o n (%).

Abbreviazioni. NYHA: New York Heart Association; BMI: Body Mass Index; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; IM: insufficienza mitralica almeno moderata; SA: stenosi aortica almeno moderata; IT: insufficienza tricuspide almeno moderata; VCI: vena cava inferiore; FEVS: frazione d'iezione del ventricolo sinistro; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

La terapia farmacologica in atto al momento della prima visita è riassunta nella **Tabella 6.**

Tabella 6. Terapia farmacologica in atto al momento della prima visita nella popolazione totale.

Farmaci	Totale (n = 103)
Numero di farmaci	9.3 ± 3.4
Diuretici dell'ansa	92 (89.3)
Beta-bloccanti	84 (81.6)
ACE-inibitori	40 (38.8)
ARBs	30 (29.1)
Calcio-antagonisti, n (%)	18 (17.5)
Entresto, n (%)	5 (4.9)
MRAs, n (%)	45 (43.7)
Ivabradina, n (%)	5 (4.9)
Antiaggreganti, n (%)	52 (50.5)
Anticoagulanti, n (%)	62 (60.6)
Digossina, n (%)	16 (15.5)
Antiarritmici, n (%)	10 (9.7)
Antidepressivi, n (%)	22 (21.4)
Benzodiazepine, n (%)	10 (9.7)
Altro, n (%)	96 (93.2)

I valori sono media ± DS o n (%).

Abbreviazioni. ACE: Angiotensin–Converting Enzyme. ARBs: angiotensin receptor blockers; MRAs: Mineralcorticoid receptor antagonists.

Soffermandoci ad analizzare la terapia prescritta ai pazienti con HFrEF (**Tabella 7**), si può osservare come il tasso di prescrizione dei principi farmacologici indicati dalle linee guida ESC [1] sia buono già alla prima visita, e cresca ulteriormente al controllo a 12 mesi, anche se in maniera significativa solo per Sacubitril/Valsartan; ovviamente, in modo speculare all'aumento di prescrizione di questo farmaco, tra T0 e T12 si riduceva significativamente la prescrizione di ACE-inibitori.

Tabella 7. Terapia farmacologica in atto al momento della prima visita nella popolazione con SC a frazione d'eiezione ridotta alla prima visita (T0) e alla visita di controllo a 12 mesi (T12).

Farmaci	Totale T0 (n = 41)	Totale T12 (n = 35)	p value
Diuretici dell'ansa	38 (92.7)	32 (94.1)	1.000
Beta-bloccanti	37 (90.2)	33 (94.3)	0.324
ACE-inibitori	19 (46.3)	8 (23.5)	0.003
ARBs, n (%)	11 (26.8)	8 (23.5)	0.487
Sacubitril-valsartan	4 (9.8)	14 (41.2)	<0.001
MRAs	28 (68.3)	28 (82.4)	0.134
Bloccante SRAA	33 (82.9)	30 (85.7)	0.422
Ivabradina	2 (4.9)	4 (12.5)	0.161

I valori sono n (%).

Abbreviazioni. ACE: Angiotensin–Converting Enzyme. ARBs: angiotensin receptor blockers; MRAs: Mineralcorticoid receptor antagonists; SRAA: almeno un bloccante del sistema Renina Angiotensina Aldosterone.

2.3.2. Mortalità: analisi univariata e multivariata.

In analisi univariata, sono risultati direttamente correlati con l'evento morte per tutte le cause a 12 mesi alcuni parametri tra quelli raccolti, come mostrano le **Tabelle 8 e 9**. Tra le variabili anamnestiche sono risultate correlate con l'outcome la presenza di anemia e il punteggio al Charlson Age. Tra quelle cliniche la dipendenza funzionale (valutata in termini di BADL perse), la classe funzionale NYHA, la PAD, la presenza di edemi declivi, l'EVEREST score, il TAPSE e la presenza di stenosi aortica almeno moderata. Tra quelle bioumorali solo l'NT-proBNP ha mostrato una correlazione ai limiti della significatività, ma essendo un dato raccolto in prima visita solo su 58 pazienti non è stato inserito nel modello di analisi multivariata.

Tabella 8. Differenze nelle caratteristiche basali tra partecipanti sopravvissuti e deceduti a un anno: variabili anamnestiche.

Caratteristiche cliniche	Vivi (n = 91)	Morti (n = 12)	p value
Età (anni)	81.7 ± 8.2	84.3 ± 7.6	0.294
Femmine	41 (45.1)	5 (41.7)	0.824
Coniugati	46 (51.1)	6 (50.0)	0.837
Prima visita dopo 14 giorni	51 (56)	5 (41.7)	0.347
Tipo di SC			0.741
- HF _r EF	35 (38.5)	6 (50.0)	
- HF _m EF	20 (22.0)	2 (16.7)	
- HF _p EF	36 (39.6)	4 (33.3)	
Eziologia	19 (20.9)		0.455
- ischemica	13 (14.3)	2 (16.7)	
- valvolare-ischemica	13 (14.3)	5 (41.7)	
- valvolare	11 (12.1)	3 (25.0)	
- valvolare-ipertensiva	10 (11.0)	1 (8.3)	
- ipertensiva		1 (8.3)	
Diabete	29 (31.9)	2 (16.7)	0.281
Ipertensione	75 (82.4)	9 (75.0)	0.533
Dislipidemia	39 (43.3)	3 (25.0)	0.225
Obesità	18 (19.8)	2 (18.2)	0.900
Tabagismo	38 (41.8)	3 (25.0)	0.265
CIC	39 (42.9)	7 (58.3)	0.311
FA	54 (59.3)	10 (83.3)	0.107
MRC Severa	10 (13.3)	1 (9.1)	0.694
Anemia	42 (47.2)	9 (75.0)	0.071
BPCO	21 (23.1)	2 (16.7)	0.616
AOP	22 (24.2)	3 (25.0)	0.950
Dipendenza funzionale	40 (44.0)	7 (58.3)	0.004
Depressione	22 (24.2)	2 (16.7)	0.563
Decadimento cognitivo	15 (16.7)	1 (8.3)	0.456
Charlson Age score	7.1 ± 2.0	8.2 ± 1.7	0.086
Numero totale di farmaci	9.2±3.4	10.2±3.2	0.350

I valori sono media ± DS o n (%).

Abbreviazioni. Timing visita: visita eseguita dopo 14 giorni; SC: Scompenso Cardiaco; HF_rEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HF_mEF: Heart Failure with mid-range Ejection Fraction; HF_pEF: Heart Failure with preseverd Ejection Fraction; CIC: Cardiopatia Ischemica Cronica; FA: Fibrillazione Atriale; MRC: Malattia Renale Cronica; BPCO: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva; AOP: Arteropatia Obliterante Periferica.

Tabella 9. Differenze nelle caratteristiche basali tra partecipanti sopravvissuti e deceduti a un anno: variabili cliniche e bioumorali.

Caratteristiche cliniche	Vivi (n = 91)	Morti (n = 12)	p value
Ricoveri anno precedente	1.3±1.2	1.3±0.8	0.969
NYHA			0.006
- I	6 (6.6)	0 (0)	
- II	39 (42.9)	4 (33.3)	
- III	44 (48.4)	5 (41.7)	
- IV	2 (2.2)	3 (25.0)	
PAS	124.4±21.2	113.3±21.1	0.092
PAD	71.9±10.1	65.0±11.7	0.032
Ipotensione ortostatica	41 (46.1)	7 (70.0)	0.151
Peso (kg)	72.1±16.9	65.9±14.5	0.245
Edemi declivi	39 (42.9)	9 (75.0)	0.036
Turgore giugulare	36 (39.6)	6 (50)	0.489
Epatomegalia	34 (37.4)	6 (50)	0.399
Stasi polmonare	20 (22.0)	5 (41.7)	0.135
EVEREST score	4.6±2.6	6.5±3.3	0.020
IM	36 (44.0)	4 (33.3)	0.867
SA	8 (9.9)	4 (33.3)	0.004
IT	24 (29.8)	6 (50)	0.356
VCI (mm)*	19.0±4.0	24.3±7.2	0.006
FEVS (%)	44.8± 13.4	42.7±10.8	0.618
TAPSE (mm)	18.5±3.6	15.0±4.0	0.004
Creatinina (mg/dl)	1.2±0.4	1.3±0.3	0.589
Filtrato Glomerulare (ml/min)	52.9 ± 20.2	48.2±18.0	0.470
Emoglobina (g/dl)	12.2±1.6	11.6±1.6	0.214
NT-proBNP (pg/ml)*	5622.9±7195.2	9859.9±6525.1	0.091

* Dato disponibile solo per 58 pazienti.

I valori sono media ± DS o n (%).

Abbreviazioni. NYHA: New York Heart Association; BMI: Body Mass Index; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; IM: insufficienza mitralica almeno moderata; SA: stenosi aortica almeno moderata; IT: insufficienza tricuspide almeno moderata; VCI: vena cava inferiore; FEVS: Frazione d'Eiezione del ventricolo sinistro; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

Le variabili suddette sono state inserite (ad eccezione dell'NT-proBNP) in un modello di analisi logistica multivariata, nel quale sono risultati predittori indipendenti (**Tabella 10**) l'EVEREST Score (OR 1.32, 95% CI 1.02-1.70 per ogni punto; p=0.035), la PAD (OR 0.90, 95% CI 0.81-0.99 per ogni mmHg; p=0.032), la disabilità BADL (OR 1.88, 95%

CI 1.11-3.19 per ogni item perso; $p=0.020$), la presenza di stenosi aortica almeno moderata (OR 14.92, 95% CI 1.65-134.91; $p=0.016$) e il valore del TAPSE (OR 0.68, 95% CI 0.51-0.90 per ogni mm; $p=0.007$).

Tabella 10. Fattori associati alla mortalità per tutte le cause. Modello parsimonioso di analisi logistica multivariata, con esclusione delle variabili ridondanti.

	OR (95% CI)	<i>p value</i>
NYHA	–	0.982
Edemi declivi (Sì vs. No)	–	0.378
Charlson Age score	–	0.355
Anemia (Sì vs. No)	–	0.222
EVEREST Score	1.32 (1.02-1.70)	0.035
PAD (per ogni mmHg)	0.90 (0.81-0.99)	0.032
Disabilità BADL (per ogni item perso)	1.88 (1.11-3.19)	0.020
Stenosi aortica (Sì vs. No)	14.92 (1.65-134.91)	0.016
TAPSE (per ogni mm)	0.68 (0.51-0.90)	0.007

Abbreviazioni. NYHA: New York Heart Association; PAD: pressione arteriosa diastolica; SA: stenosi aortica almeno moderata; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

2.3.3. Analisi su numero di ospedalizzazioni: *t-paired test*.

Per quanto riguarda l'outcome secondario, analizzando il campione dei pazienti vivi ad 1 anno, al momento della presa in carico, il 74.7 % dei pazienti presentava storia di almeno una ospedalizzazione per SC nei 12 mesi precedenti (115 ricoveri totali), con un massimo di 4 ricoveri a paziente; nei 12 mesi successivi la presa in carico, invece, il tasso di re-ospedalizzazioni per SC è sceso al 23.1% dei casi (24 ricoveri totali), così come il numero massimo di ricoveri a paziente (2) (**Tabella 11**).

Tabella 11. Ricoveri per SC (RSC) nei 12 mesi precedenti la prima visita (PV) presso la nostra Unità di cura e nei 12 mesi di follow-up (FU).

RSC pre-PV	Pazienti, n (%)	RSC durante FU	Pazienti, n (%)
0	23 (25.3)	0	70 (76.9)
1	43 (47.3)	1	18 (19.8)
2	11 (12.1)	2	3 (3.3)
3	6 (6.6)	3	0
4	8 (8.8)	4	0

Il numero medio di ospedalizzazioni per SC per paziente si riduceva da 1.26 ± 1.17 nei 12 mesi precedenti a 0.26 ± 0.51 nei 12 mesi successivi alla presa in carico ($p < 0.001$).

2.4. Discussione

Questo studio di “mondo reale” descrive l’esperienza iniziale maturata in un servizio ambulatoriale dedicato a pazienti molto anziani con SC. Le caratteristiche del campione arruolato sono in linea con quelle riportate in precedenti studi su casistiche analoghe: in particolare, la demografia dei nostri partecipanti coincide con quella dei pazienti registrati nello studio ARNO [218], condotto su una popolazione di 41413 pazienti toscani, la cui età media era di 78 anni (rispetto a 81 nel nostro studio) e oltre la metà (51.4%) era rappresentato da donne (45% nel nostro studio). Coerenti con la tipologia di studio di “mondo reale” anche le caratteristiche cliniche: elevata prevalenza di soggetti con SC a funzione contrattile conservata o solo lievemente depressa, netta prevalenza di pazienti con eziologia combinata (valvolare-ischemica e valvolare-ipertensiva), importante carico di comorbidità e elevata prevalenza di disabilità BADL (mentre, specularmente, ben pochi pazienti erano del tutto autonomi).

Per contro, rispetto a quanto in genere riportato dopo ricovero per SC in studi sulla popolazione generale [82, 83], abbiamo osservato una mortalità ad 1 anno nettamente inferiore (11.7% rispetto a 20-25%). Tale risultato è ancora più rilevante, dal momento che il nostro campione era costituito da soggetti molto anziani (età media circa 82 anni), con grave comorbidità (Charlson Age medio circa 7) e SC considerato ad alto rischio di instabilizzazione (altrimenti il paziente non sarebbe stato mantenuto entro il programma dell’USC).

Predittori indipendenti di mortalità erano la perdita di autonomia funzionale (aumento dell’88% per ogni BADL persa), l’EVEREST Score alla prima visita (aumento del 32% del rischio per ogni punto in più della scala), una bassa PAD (aumento del 10% del rischio per ogni mmHg in meno), il TAPSE (aumento del 32% del rischio per ogni mm in meno) e la stenosi aortica moderata-grave (che aumentava di circa 15 volte il rischio di morte).

Interessante notare che, se non veniva inserita nel modello di analisi multivariata la dipendenza funzionale, la classe NYHA risultava predittore indipendente di morte per tutte le cause, così come è stato dimostrato in numerosi e ampi studi precedenti [219-222]. Si deve tuttavia sottolineare che, in questi studi precedenti, il dato funzionale inteso in senso più ampio, come rappresentato dalle BADL, non era stato registrato. Questo primo risultato è di particolare interesse, perchè aiuta a dirimere una problematica clinica di grande rilievo nella gestione del paziente anziano con SC. Infatti, la classe funzionale

NYHA, che si basa sulla misura della dispnea in relazione allo sforzo fisico, mal si adatta alla popolazione ultra75enne multimorbosa e sedentaria dei pazienti che afferiscono ai reparti e agli ambulatori di Geriatria, Cardiologia e Medicina Interna. I pazienti anziani con SC robusti (*fit*) sono certamente una minoranza, mentre coloro che vivono relegati all'interno del domicilio, spesso tra letto e poltrona, in grado di tollerare solo sforzi minimi, poco più che per attività ordinarie della vita quotidiane, sono la maggioranza. Di conseguenza, sapere che una valutazione più globale della autonomia funzionale, rapida e di facile acquisizione come le BADL, predice in modo accurato il rischio di morte in pazienti anziani con SC, può risultare sicuramente utile. Questo va a sottolineare ancora una volta quanto la valutazione multidimensionale geriatrica sia necessaria nella gestione clinica del paziente anziano e quanto essa possa essere utile per superare quelli che sono i limiti dei singoli parametri *disease-specific*, sui quali tanto si dibatte. Ad oggi, in letteratura sono pochi gli studi che valutano l'impatto delle sindromi e condizioni geriatriche sulla prognosi dei pazienti con SC. La presenza di fragilità in pazienti moderatamente dipendenti (≥ 3 dei criteri di Fried e Barthel Index tra 85 e 60 punti) o la dipendenza funzionale severa (Barthel Index ≤ 55 punti) o molto severa (Barthel Index < 40) erano indipendentemente associati con la mortalità a 30 giorni dopo un ricovero per SC, con un HR aggiustato di 2.6, 4.3 e 7.7, rispettivamente [223] in confronto ai pazienti non o lievemente fragili/dipendenti.

Un ampio studio condotto su pazienti con SC di età media 80 anni, ha dimostrato che sia la demenza che la disabilità motoria erano indipendentemente correlate con la mortalità a 30 giorni e a 5 anni [224]. Uno studio condotto dalla scuola geriatrica fiorentina, in collaborazione con quella ferrarese, su 157 partecipanti di età media 80 anni, ha dimostrato che l'SPPB, effettuata al termine di una degenza ospedaliera per SC, predice la mortalità in a 30 mesi, con un hazard ratio (95% CI) di 6.06 (2.19-16.76), 4.78 (1.63-14.02) e 1.95 (0.67-5.70), rispettivamente per punteggi di SPPB di 0, 1-4, e 5-8 in confronto a 9-12 [225]. Nella esperienza iniziale riportata in questa tesi, purtroppo, la SPPB è stata effettuata in un numero limitato di pazienti: negli sviluppi futuri dello studio, con ampliamento della casistica, sarà sicuramente interessante approfondire il ruolo delle variabili geriatriche e, in particolare, delle misure di performance fisica nella gestione del paziente anziano con SC. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che la performance fisica rappresenta negli individui anziani un predittore di morte e disabilità [226-229], e ciò anche nei cardiopatici [230-232]. Se tale dato si confermasse anche nel paziente affetto da SC cronico, risulterebbe molto utile per vari motivi. In primo luogo, perché in ambito

di SC l'inquadramento prognostico risulta ancora molto difficile: gli score attualmente disponibili sono stati raramente validati in coorti di studio esterne a quelle di validazione [233] e risultano quindi poco fruibili, talora sono molto complessi [234, 235], e comunque non sono stati testati sulla popolazione anziana [236-238]. Tuttavia, la possibilità di prevedere l'andamento della malattia nel breve, medio e lungo termine risulterebbe estremamente utile per la gestione clinica e terapeutica dei pazienti: basti pensare alla scelta di posizionamento di device, al timing di attivazione di cure palliative, alla programmazione delle visite di controllo o alla dimissibilità da un percorso specialistico ospedaliero. Nell'articolo "*Year in cardiology: heart failure*", che riporta le principali acquisizioni in campo cardiologico nell'anno 2019, si pone proprio l'accento sul fatto che la prognosi dei pazienti con SC è migliorata durante l'ultimo ventennio anche negli ultra80enni, ma che quest'ultimi tendono a morire di cause non CV [239]. Gli stessi autori sottolineano che la fragilità può essere un predittore significativo di morte e disabilità (per quanto la misura di fragilità utilizzata derivasse dai codici di dimissione ospedaliera e non dalla valutazione geriatrica multidimensionale) [240]. Risulta evidente il contributo che la cultura geriatrica può dare in ambito cardiologico, già a partire da una corretta definizione (e misura) della fragilità [241]. Inoltre, la SPPB è stata riconosciuta a livello Europeo come strumento di quantificazione della gravità della sarcopenia [229], condizione che affligge in maniera particolare i pazienti anziani con SC, peggiorandone ulteriormente la prognosi [243, 244]. Testare l'SPPB nei pazienti con SC potrebbe aiutare a capire la correlazione reciproca tra sarcopenia e SC, e offrire nuovi spunti per la gestione clinica e terapeutica dei pazienti. Infine, la misura della performance fisica può rappresentare di per sé uno strumento o, per altri versi, un obiettivo di cura, in particolare nel paziente anziano: rilevarne la compromissione potrebbe rappresentare un segnale precoce di peggioramento del compenso clinico [245] o della necessità di inserire il paziente in percorsi di day service terapeutico, o aprire la strada a percorsi di riabilitazione, finalizzati al recupero funzionale. In tale direzione, un trial clinico in corso negli Stati Uniti [246, 247] sta valutando l'efficacia della riabilitazione cardiologica nel migliorare la performance fisica di cardiopatici ultra60enni.

Dai risultati qui esposti, seppur iniziali, risulta ridimensionato il potere predittivo di quelle variabili che tradizionalmente sono considerate marker di rischio di morte in pazienti con SC, in particolare età avanzata, sesso maschile, FEVS ridotta e compromissione della funzionalità renale, nessuna delle quali è risultato correlata all'outcome nemmeno in analisi univariata. Uno degli studi di mortalità nello SC più noti

e ampi condotto nel nostro Paese, il GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure)[219] ha riportato che il rischio di morte per tutte le cause aumenta del 4% per ogni anno di età in più, dell'1.6% per ogni punto di filtrato glomerulare in meno al di sotto dei 60 ml/min/1.73m² e del 2.5% per ogni punto di FEVS in meno al di sotto del 40%, mentre la presenza di BPCO e l'essere in classe NYHA III-IV aumentava il rischio del 33 e 28%, rispettivamente. La PAS era, invece, correlata in senso inverso al rischio di morte, in misura dell'1% per ogni mmHg in meno sotto i 140 mmHg. Va tuttavia ancora una volta sottolineato che i grandi studi citati, compreso il GISSI-HF, avevano arruolato per lo più pazienti adulti e di sesso maschile, quindi con un profilo demografico nettamente diverso da quello del nostro campione. A supporto dei nostri risultati, è – per contro – interessante osservare che un ampio studio di popolazione, condotto negli Stati Uniti su più di 40000 pazienti Medicare con età media 80 anni e con circa il 54% di donne, ha riportato una mortalità ad 1 anno del 36.3%, senza significative differenze tra i pazienti a FEVS conservata, *mid range* o preservata [248].

Come già detto, gli altri predittori emersi sono stati: l'EVEREST Score, la PAD, la presenza di stenosi aortica moderata-severa e il TAPSE. L'EVEREST Score è uno score composito che misura la congestione di un paziente alla dimissione da un ricovero SC, che su 2061 pazienti (età media 65.6 anni) è risultato correlato con la mortalità per tutte le cause sia a 30 giorni che a lungo termine (9.9 mesi). [125]. Questo dato era stato confermato anche da Rubio-Gracia et coll. con l'EVEREST Score lievemente modificato (assegnati 2 punti invece di 3 al turgore giugulare, con un range dello score totale da 0-8): la presenza di una congestione significativa (≥ 3) alla dimissione o al 7° giorno di ricovero per SC era indipendentemente associata con un aumento del rischio di morte per tutte le cause a 180 giorni (HR 1.54; 95%CI 1.16–2.04)[249].

L'associazione negativa tra PAD e mortalità è coerente con altri studi condotti su pazienti anziani. In un ampio campione di circa 130000 ultra65enni, la relazione tra pressione arteriosa e mortalità per tutte le cause aveva un andamento a J (*J-shaped relationship*): i valori di ottimali sono erano tra 130 e 139 mmHg per la PAS e tra 60 e 79 mmHg per la PAD. Al di fuori di questi range, il rischio aumentava progressivamente, diventando molto significativo per valori di PAS ≥ 170 mmHg (HR 1.25; 95% CI 1.17-1.33) (HR 1.12; 95% CI 1.05-1.20) e di PAD < 40 (HR 1.73; 95% CI 1.11-2.68) o ≥ 100 mmHg (HR 1.33; 95%CI 1.23-1.44) [250]. Simili risultati sono stati ottenuti su 1560 pazienti ultra65enni: una PAD < 60 mmHg si associava ad un aumento del rischio di

morte per tutte le cause di 1.56 (95%CI 1.06-2.30) ad un follow up medio di 17 anni [251]. Stesso cut-off di PAD era stato visto correlato ad un aumento di rischio di morte in una coorte di 331 pazienti ultra70enni cardiopatici (età media 85 anni) in un follow up di 2 anni [252]. Questi risultati possono almeno in parte essere spiegati dalla correlazione tra PAD e maggiore rigidità arteriosa, un noto marker indipendente di malattia vascolare avanzata che si associa con un aumento della mortalità [253-255]. Inoltre, una bassa PAD può compromettere la perfusione coronarica durante la fase diastolica del ciclo cardiaco, specialmente nei soggetti con cardiopatia ischemica cronica [256-258].

Anche il fatto che la presenza di una stenosi aortica moderata-severa rappresenti un predittore indipendente di morte per tutte le cause non sorprende. La stenosi aortica, infatti, induce un danno cardiaco progressivo, aumentando consensualmente il rischio di morte per tutte le cause e di ospedalizzazione per SC. È da tempo noto che la stenosi aortica riduce drammaticamente la mortalità, in misura diversa in funzione delle manifestazioni di esordio (sopravvivenza di soli due anni in presenza di SC, 3 per chi manifesta sincope e 5 per chi ha angina) [259]. Pur con tutti i progressi della terapia medica, la prognosi dei portatori di stenosi aortica sintomatica giudicati inoperabili rimane molto grave, con una mortalità attorno al 50% a 1 anno e di 2/3 a 2 anni [260]. La domanda che sorge alla luce di questi dati è quale sia la gestione migliore dei pazienti con stenosi aortica moderata-severa: una volta esclusa con certezza l'operabilità, sapendo che 1 su 2 di quelli che sono considerati non operabili né suscettibili di terapia percutanea muore entro 1 anno, forse l'attivazione di un percorso di cure palliative può rappresentare l'opzione migliore per il paziente.

Numerosi sono anche i dati in letteratura circa il ruolo predittivo del TAPSE nei pazienti con SC, sia per quanto riguarda la mortalità per cause CV [261, 262] che per tutte le cause [262, 263] indipendentemente dalla FEVS. Tuttavia, è bene ricordare che, in fase di riacutizzazione di SC, il TAPSE può sottostimare la funzione destra, risentendo degli effetti della ipertensione polmonare e dell'aumento del post-carico del ventricolo destro [264]; a riprova, i valori di TAPSE migliorano una volta intrapresa la terapia diuretica e vasodilatatrice e ottenuto un miglioramento del compenso. La plasticità del ventricolo destro impone quindi una sua valutazione in una fase di stabilità, come ad esempio avviene a livello ambulatoriale.

Il risultato forse più stimolante tra quelli qui riportati è, tuttavia, quello relativo all'outcome secondario: la presa in carico da parte di un'USC dedicata all'anziano,

composta da un team multidisciplinare (Medico, Infermiere, Fisioterapista, Dietista), ha dimostrato di ridurre il numero di ricoveri nei 12 mesi successivi, rispetto ai 12 precedenti la presa in carico stessa. Le ospedalizzazioni per SC rappresentano un marker di severità della patologia, hanno importanti ripercussioni sulla qualità della vita e sulla prognosi, nonché elevati costi associati. Stando ai dati presenti in letteratura, la riduzione delle ospedalizzazioni per SC, specialmente nel paziente anziano affetto da multiple comorbilità ed in polifarmaco-terapia, ha molteplici risvolti positivi, dato che è stato dimostrato che l'ospedalizzazione aumenta il rischio di morte (circa del 15% a 30-60 giorni dal rientro a domicilio [128, 166, 208, 209, 265]), causa una riduzione della autonomia funzionale [266] e comporta costi notevoli per il Sistema Sanitario Nazionale: anzi, le re-ospedalizzazioni rappresentano la maggior voce di spesa (70-80% del totale)[267] nella gestione dello SC. È stato dimostrato [166, 268] che l'inserimento dei pazienti con SC all'interno di un programma di follow-up post-dimissione determinava la riduzione della spesa sanitaria legata alla sindrome, rispetto ai pazienti in *usual care*, principalmente grazie al calo nel numero di re-ingressi in ospedale.

2.4.1. Limiti dello studio

I principali limiti dello studio sono rappresentati dall'esiguo numero di pazienti arruolati, tale da non permettere una generalizzazione dei risultati sui predittori individuati, e dall'applicazione ad un numero ancor minore della testistica geriatrica completa. Inoltre, l'assenza di una popolazione di controllo, ipoteticamente destinata alle cure convenzionali, costituisce un limite intrinseco del nostro disegno di studio. Altro limite è rappresentato infine dalla relativa brevità del follow-up (un anno), periodo che comunque comprende verosimilmente la maggior parte dei ricoveri, concentrati nei primi tre mesi dopo la dimissione, e che può ritenersi comunque significativo trattandosi di una popolazione anziana.

3. CONCLUSIONI

In una popolazione anziana affetta da SC la perdita di autonomia funzionale valutata tramite BADL, l'EVEREST Score, la PAD, il TAPSE, e avere una stenosi aortica moderata-grave, rappresentano predittori indipendenti di mortalità ad 1 anno. Inoltre, la gestione multidisciplinare del paziente all'interno di una USC dedicata sembra efficace nel ridurre il numero di ospedalizzazioni per SC nei 12 mesi successivi la presa in carico.

Tali dati supportano la necessità di potenziare la presenza di strutture dedicate alla gestione del paziente anziano con SC, di fronte al quale le sole abituali competenze cardiologiche possono risultare insufficienti. Pertanto, al fine di migliorare l'inquadramento clinico-prognostico e ridurre il numero di ospedalizzazioni del paziente anziano con SC, oltre al raggiungimento della miglior decongestione possibile alla dimissione da una ospedalizzazione per SC, risulta sempre più necessario un adeguamento delle modalità assistenziali, orientandole verso un sistema di rete integrata multi-disciplinare con percorsi assistenziali integrati tra ospedale e territorio.

Questi dati sono il risultato dei primi mesi di attività della USC, nata a Novembre 2016. La progressiva crescita del numero di pazienti afferenti alla USC e la maturazione di esperienza in ambito cardiogeriatrico sta permettendo e permetterà l'ampliamento della casistica e la raccolta delle variabili più specificatamente geriatriche, con l'obiettivo di fornire dati scientifici solidi che permettano un passo in avanti nella gestione del paziente anziano con SC.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski, P. *et al.* esc guidelines 2016. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 891–975 (2016).
2. Wang, T. J. *et al.* Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* **108**, 977–82 (2003).
3. Hoes, A. W. *et al.* Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 242–252 (2016).
4. Triposkiadis, F. *et al.* The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur. Heart. J.* **40**, 2155-2163 (2019).
5. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253–256.
6. Yancy, C. W. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, e147-239 (2013).
7. Gheorghiade, M. *et al.* Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* **112**, 3958–68 (2005).
8. Luepker, R. V. Epidemiology of heart failure. *Congest. Hear. Fail. Card. Transplant. Clin. Pathol. Imaging Mol. Profiles* 93–102 (2017). doi:10.1007/978-3-319-44577-9_6
9. Ahmed, A. DEFEAT - Heart failure: A guide to management of geriatric heart failure by generalist physicians. *Minerva Med.* **100**, 39–50 (2009).
10. Ingram, C. W., Satler, L. F. & Rackley, C. E. Progressive heart failure secondary to a high output state. *Chest* **92**, 1117–8 (1987).
11. MERRILL, A. J. Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure; evidence of forward failure as the primary cause of edema. *J. Clin. Invest.* **25**, 389–400 (1946).
12. Braunwald, E. The war against heart failure: The Lancet lecture. *Lancet* **385**, 812–824 (2015).
13. Ambrosy, A. P. *et al.* The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll.*

- Cardiol.* **63**, 1123–1133 (2014).
14. Mosterd, A. & Hoes, A. W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* **93**, 1137–1146 (2007).
 15. Ceia, F. *et al.* Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail.* **4**, 531–9 (2002).
 16. Bleumink, G. S. *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* **25**, 1614–9 (2004).
 17. Enjuanes, C., Moliner, P. & Ruiz, S. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88 , 195 patients. 1–13 (2017). doi:10.1371/journal.pone.0172745
 18. Owan, T. E. *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* **355**, 251–9 (2006).
 19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* **33**, 1750–7 (2012).
 20. Roger, V. L. Heart Failure. *Int. Encycl. Public Heal.* **1**, 520–526 (2016).
 21. Anh l. Bui, B. Horwich, C. F. epidemiology and risk profile of heart failure. *nat rev cardiol* **8**, 30–41 (2011).
 22. Manuscript, Dunlay SM, R. V. Understanding the Epidemiology of Heart Failure: Past, Present, Future. *Curr Hear. Fail Rep.* **11**, 404–415 (2014).
 23. Ziaeeian, B. & Fonarow, G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* **13**, 368–378 (2016).
 24. Bahrami, H. *et al.* Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.* **168**, 2138–45 (2008).
 25. Lavie, C. J. *et al.* Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Hear. Fail.* **1**, 93–102 (2013).
 26. Normand, C. *et al.* Beyond pharmacological treatment: an insight into therapies that target specific aspects of heart failure pathophysiology. *Lancet.* **393**, 1045-1055 (2019)
 27. Kemp, C. D. & Conte, J. V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc. Pathol.* **21**, 365–71
 28. Pasini, E., Aquilani, R., Gheorghide, M. & Dioguardi, F. S. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital. Heart J.*

- 4, 232–5 (2003).
29. Ashrafian, H., Frenneaux, M. P. & Opie, L. H. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* **116**, 434–448 (2007).
 30. Shan, J. *et al.* Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and β -adrenergic receptor blockade in mice. *J. Clin. Invest.* **120**, 4375–87 (2010).
 31. El-Armouche, A. & Eschenhagen, T. Beta-adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail. Rev.* **14**, 225–41 (2009).
 32. Duque, E. R., Briasoulis, A. & Alvarez, P. A. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *J. Geriatr. Cardiol.* **16**, 421–428 (2019).
 33. Zile, M. R., Baicu, C. F. & Gaasch, W. H. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1953–9 (2004).
 34. Borlaug, B. A. & Kass, D. A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail. Clin.* **4**, 23–36 (2008).
 35. DeVore, A. D. *et al.* Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 893–900 (2017).
 36. Loffredo, F. S., Nikolova, A. P., Pancoast, J. R. & Lee, R. T. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ. Res.* **115**, 97–107 (2014).
 37. Shah, S. J. *et al.* Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur. Heart J.* **39**, 3439–3450 (2018).
 38. Taqueti, V. R. *et al.* Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* **39**, 840–849 (2018).
 39. Paulus, W. J. & Tschöpe, C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 263–71 (2013).
 40. Wan, S.-H., Vogel, M. W. & Chen, H. H. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 407–16 (2014).
 41. Von Roeder, M. *et al.* Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.

- Circ. Cardiovasc. Imaging* **10**, (2017).
42. Phan, T. T. *et al.* Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* **3**, 29–34 (2010).
 43. Vanderpool, R. R., Saul, M., Nouraei, M., Gladwin, M. T. & Simon, M. A. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* **3**, 298–306 (2018).
 44. Tedford, R. J. *et al.* Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* **125**, 289–97 (2012).
 45. Gorter, T. M. *et al.* Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 1472–1487 (2016).
 46. Farmakis, D., Parissis, J., Lekakis, J. & Filippatos, G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* **68**, 245–8 (2015).
 47. Ponikowski, P. & Jankowska, E. A. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* **68**, 331–7 (2015).
 48. Rutten, F. H. *et al.* Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* **331**, 1379 (2005).
 49. Punnoose, L.R. *et al.* Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J. Card. Fail.* **17**, 527-532 (2011)
 50. Halliday, B. P. *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 393, 61-73 (2019).
 51. Basuray, A. *et al.* Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 129, 2380-7 (2014).
 52. Daniels, L. B. *et al.* How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am. Heart J.* **151**, 999–1005 (2006).
 53. Tresch, D. D. Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in elderly patients. *Clin. Geriatr. Med.* **16**, 445–56 (2000).
 54. Thibodeau, J. T. & Drazner, M. H. The Role of the Clinical Examination in Patients

- With Heart Failure. *JACC Hear. Fail.* **6**, 543–551 (2018).
55. Drazner, M. H. *et al.* Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ. Heart Fail.* **1**, 170–7 (2008).
 56. Chernomordik, F. *et al.* Short- and Long-Term Prognostic Implications of Jugular Venous Distension in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **118**, 226–31 (2016).
 57. Ducas, J., Magder, S. & McGregor, M. Validity of the hepatojugular reflux as a clinical test for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* **52**, 1299–303 (1983).
 58. Omar, H. R. & Guglin, M. Clinical and Prognostic Significance of Positive Hepatojugular Reflux on Discharge in Acute Heart Failure: Insights from the ESCAPE Trial. *Biomed Res. Int.* **2017**, 5734749 (2017).
 59. Lala, A. *et al.* Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart. *Circ. Heart Fail.* **8**, 741–8 (2015).
 60. Zema, M. J., Restivo, B., Sos, T., Sniderman, K. W. & Kline, S. Left ventricular dysfunction--bedside Valsalva manoeuvre. *Br. Heart J.* **44**, 560–9 (1980).
 61. Thibodeau, J. T. *et al.* Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC. Heart Fail.* **2**, 24–31 (2014).
 62. Baeza-Trinidad, R., Mosquera-Lozano, J. D. & El Bikri, L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 111–115 (2017).
 63. Handa, A. & Agarwal, R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis causing bendopnea. *Lung India* **34**, 304–305
 64. Stevenson, L. W. & Perloff, J. K. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* **261**, 884–8 (1989).
 65. Girerd, N. *et al.* Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Hear. Fail.* **6**, 273–285 (2018).
 66. Girerd, N. *et al.* Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC. Heart. Fail.* **6**, 273–285 (2018).
 67. Collins, S. *et al.* Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the society for academic emergency medicine/heart failure society of America acute heart failure working group. *J. Card. Fail.* **21**, 27–43 (2015).
 68. Mebazaa, A. *et al.* Recommendations on pre-hospital & early hospital management

- of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergenc. *Eur. J. Heart Fail.* **17**, 544–58 (2015).
69. Chakko, S. *et al.* Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am. J. Med.* **90**, 353–9 (1991).
 70. Wang, C. S., FitzGerald, J. M., Schulzer, M., Mak, E. & Ayas, N. T. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* **294**, 1944–56 (2005).
 71. Frassi, F. *et al.* Prognostic value of extravascular lung water assessed with ultrasound lung comets by chest sonography in patients with dyspnea and/or chest pain. *J. Card. Fail.* **13**, 830–5 (2007).
 72. Kelder, J. C., Cramer, M. J., Verweij, W. M., Grobbee, D. E. & Hoes, A. W. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J. Card. Fail.* **17**, 729–34 (2011).
 73. Maisel, A. *et al.* Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur. J. Heart Fail.* **14**, 278–86 (2012).
 74. Felker, G. M. *et al.* Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur. J. Heart Fail.* **17**, 1262–70 (2015).
 75. Fonarow, G. C. *et al.* Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* **293**, 572–80 (2005).
 76. Krishnaswamy, P. *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am. J. Med.* **111**, 274–9 (2001).
 77. O’Donoghue, M. & Braunwald, E. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat. Rev. Cardiol.* **7**, 13–20 (2010).
 78. Januzzi, J. L. *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.* **27**, 330–7 (2006).
 79. Butrous, H. & Hummel, S. L. Heart Failure in Older Adults. *Can. J. Cardiol.* **32**, 1140–7 (2016).
 80. Maggioni, A. P. *et al.* The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413

- patients of the ARNO database. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 402–10 (2016).
81. van Deursen, V. M. *et al.* Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* **16**, 103–11 (2014).
 82. Oliva, F. *et al.* La frequenza cardiaca e la prognosi nello scompenso cardiaco acuto e cronico. **17**, 3–16 (2016).
 83. Gavazzi, A. *et al.* Ruolo della valutazione clinica e dei test funzionali per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco cronico. *G. Ital. Cardiol.* **11**, 8–16 (2010).
 84. Nieminen, M. S. *et al.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* **27**, 2725–36 (2006).
 85. Tavazzi, L. *et al.* Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ. Heart Fail.* **6**, 473–81 (2013).
 86. Pulignano, G., Del Sindaco, D., Di Lenarda, A. & Sinagra, G. The evolving care of the elderly with heart failure: from the ‘high-tech’ to the ‘high-touch’ approach. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. **7**, 841–6 (2006).
 87. Pulignano, G. *et al.* Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am. Heart J.* **143**, 45–55 (2002).
 88. Bhatia, R. S. *et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* **355**, 260–9 (2006).
 89. Braunstein, J. B. *et al.* Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 1226–33 (2003).
 90. Zuccalà, G. *et al.* The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am. J. Med.* **115**, 97–103 (2003).
 91. Krumholz, H. M. *et al.* Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* **97**, 958–64 (1998).
 92. Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D. & Anderson, G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **59**, 255–63 (2004).
 93. Samson, R., Jaiswal, A., Ennezat, P. V, Cassidy, M. & Le Jemtel, T. H. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* **5**,

- (2016).
94. Pulignano, G. *et al.* Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. **11**, 739–47 (2010).
 95. Chiarantini, D. *et al.* Lower Extremity Performance Measures Predict Long-Term Prognosis in Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *J. Card. Fail.* **16**, 390–395 (2010).
 96. SOLVD Investigators *et al.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **325**, 293–302 (1991).
 97. Garg, R. & Yusuf, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* **273**, 1450–6 (1995).
 98. Hjalmarson, A. *et al.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* **283**, 1295–302 (2000).
 99. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet (London, England)* **353**, 9–13 (1999).
 100. Flather, M. D. *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* **26**, 215–25 (2005).
 101. Packer, M. *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1651–8 (2001).
 102. McMurray, J. J. V *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* **371**, 993–1004 (2014).
 103. Pitt, B. *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* **341**, 709–17 (1999).
 104. Matsue, Y. *et al.* Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 3042–3051 (2017).
 105. Swedberg, K. *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* **376**, 875–85 (2010).
 106. Seferovic, P. M. *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019:

- pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart. Fail.* 21, 1169-1186 (2019).
107. Zinman, B. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 373, 2117–2128 (2015).
 108. Wiviott, S. D. et al; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 380, 347–357 (2019).
 109. Neal, B. et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 377, 644–657 (2017).
 110. Hunt, S. A. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developpe. *Circulation* **119**, e391-479 (2009).
 111. Teixeira, A. et al. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **109**, 422–430 (2016).
 112. Generale, D. & Vi, U. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDo 2015. *Minist. della Salut.*
 113. Corrao, G. & Maggioni, A. Pietro. Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco. *G. Ital. Cardiol.* **15**, 10–15 (2014).
 114. Biagi, P. et al. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI ‘CONFINE’ Study. *Int. J. Cardiol.* **152**, 88–94 (2011).
 115. Kociol, R. D. & Allen, L. A. Gradual Increases in Scheduled and Actual Early Follow-Up After Heart Failure Hospitalization: Two Steps Forward or One Step Forward? *Circ. Heart Fail.* **9**, (2016).
 116. Storrow, A. B. et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC. Heart Fail.* **2**, 269–77 (2014).
 117. Kansagara, D. et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA* **306**, 1688–98 (2011).
 118. Ross, J. S. et al. Statistical models and patient predictors of readmission for heart failure: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1371–86 (2008).
 119. Chun, S. et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ. Heart Fail.* **5**, 414–21 (2012).

120. Yusuf, S. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)* **362**, 777–81 (2003).
121. Steinberg, B. A. *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* **126**, 65–75 (2012).
122. D'Ambrosio, G., Filippi, A., Battaglia, A., De Maria, R. & Cricelli, C. I pazienti con scompenso cardiaco nell'ultimo anno di vita: il punto di vista della Medicina Generale. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. **15**, 569–576 (2014).
123. Vinson, J. M., Rich, M. W., Sperry, J. C., Shah, A. S. & McNamara, T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J. Am. Geriatr. Soc.* **38**, 1290–5 (1990).
124. Ghali, J. K., Kadakia, S., Cooper, R. & Ferlinz, J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch. Intern. Med.* **148**, 2013–6 (1988).
125. Ambrosy, A. P. *et al.* Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur. Heart. J.* **34**, 835–43 (2013).
126. Dharmarajan, K. *et al.* Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* **309**, 355–63 (2013).
127. Davison, B. A. *et al.* Patient journey after admission for acute heart failure: length of stay, 30-day readmission and 90-day mortality. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 1041–50 (2016).
128. Gheorghide, M. & Pang, P. S. Acute heart failure syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 557–573 (2009).
129. Fabbri, A. *et al.* Acute heart failure in the emergency department: a follow-up study. *Intern. Emerg. Med.* **11**, 115–122 (2016).
130. Maggioni, A. P. *et al.* Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* **15**, 1173–84 (2013).
131. Maggioni, A. P. *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences

- and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* **15**, 808–17 (2013).
132. Blecker, S., Paul, M., Taksler, G., Ogedegbe, G. & Katz, S. Heart failure–associated hospitalizations in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 1259–67 (2013).
 133. van Walraven, C., Bennett, C., Jennings, A., Austin, P. C. & Forster, A. J. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *CMAJ* **183**, E391–402 (2011).
 134. Zile, M. R. *et al.* Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* **118**, 1433–41 (2008).
 135. Stevenson, L. W. *et al.* Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *Circ. Heart Fail.* **3**, 580–7 (2010).
 136. Gheorghide, M., Filippatos, G., De Luca, L. & Burnett, J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am. J. Med.* **119**, S3–S10 (2006).
 137. Abraham, W. T. *et al.* Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial.[Erratum appears in Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):412]. *Lancet* **377**, 658–666 (2011).
 138. Felker, G. M. *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* **364**, 797–805 (2011).
 139. Bart, B. A. *et al.* Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2296–304 (2012).
 140. Thavendiranathan, P. *et al.* Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am. J. Cardiol.* **113**, 335–41 (2014).
 141. Metra, M. *et al.* Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion. *Circ. Hear. Fail.* **11**, (2018).
 142. Santaguida, P. L. *et al.* BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail. Rev.* **19**, 453–70 (2014).
 143. McQuade, C. N. *et al.* Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* **166**, 180–190 (2017).
 144. Sud, M. *et al.* Associations Between Short or Long Length of Stay and 30-Day

- Readmission and Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *JACC Hear. Fail.* **5**, 578–588 (2017).
145. Voors, A. A. *et al.* Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 627–634 (2017).
 146. O'Connor, C. M. *et al.* Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am. Heart J.* **156**, 662–73 (2008).
 147. Dunlay, S. M. *et al.* Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *Eur. J. Heart Fail.* **12**, 367–74 (2010).
 148. Gheorghiade, M. *et al.* Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* **296**, 2217–26 (2006).
 149. Blair, J. E. A. *et al.* Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur. Heart J.* **30**, 1666–73 (2009).
 150. Gheorghiade, M. *et al.* A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail. Rev.* **17**, 485–509 (2012).
 151. Rossi, J. S. *et al.* Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur. J. Heart Fail.* **10**, 1215–23 (2008).
 152. Targher, G. *et al.* In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 54–65 (2017).
 153. Mentz, R. J. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur. J. Heart Fail.* **14**, 395–403 (2012).
 154. Adams, K. F. *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry

- (ADHERE). *Am. Heart J.* **149**, 209–16 (2005).
155. Gheorghiade, M. & Peterson, E. D. Improving postdischarge outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *JAMA* **305**, 2456–7 (2011).
 156. von Haehling, S., Doehner, W. & Anker, S. D. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc. Res.* **73**, 298–309 (2007).
 157. Flint, K. M., Matlock, D. D., Lindenfeld, J. & Allen, L. A. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ. Heart Fail.* **5**, 286–93 (2012).
 158. Lewis, E. F. Beyond the P value: The quest for improving health status in patients with ischemic heart disease. *Circulation* **122**, 1664–6 (2010).
 159. Desai, A. S. & Stevenson, L. W. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation* **126**, 501–6 (2012).
 160. Schrier, R. W. & Gheorghiade, M. Challenge of rehospitalizations for heart failure: potential of natriuretic doses of mineralocorticoid receptor antagonists. *Am. Heart J.* **161**, 221–3 (2011).
 161. Zannad, F. *et al.* EMPHASIS-HF (eplerenone CHF). *N. Engl. J. Med.* **364**, 11–21 (2011).
 162. Garg, R., Gorlin, R., Smith, T. & Yusuf, S. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **336**, 525–533 (1997).
 163. Ahmed, A. *et al.* Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* **114**, 397–403 (2006).
 164. Schaufelberger, M., Swedberg, K., Köster, M., Rosén, M. & Rosengren, A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur. Heart J.* **25**, 300–7 (2004).
 165. Peacock, W. F. *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute working group on emergency department management of acute heart failure: research challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 343–51 (2010).
 166. Phillips, C. O. *et al.* Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* **291**, 1358–67 (2004).
 167. Koelling, T. M., Johnson, M. L., Cody, R. J. & Aaronson, K. D. Discharge education

- improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* **111**, 179–85 (2005).
168. Hernandez, A. F. *et al.* Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* **303**, 1716–22 (2010).
169. Desai, A. S. & Stevenson, L. W. Connecting the circle from home to heart-failure disease management. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2364–7 (2010).
170. Krumholz, H. M. *et al.* A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation* **114**, 1432–45 (2006).
171. Peterson, P. N. *et al.* Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **3**, 309–15 (2010).
172. Lee, D. S. *et al.* Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation* **122**, 1806–14 (2010).
173. Koehler, F. *et al.* Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* **123**, 1873–80 (2011).
174. Desai, A. S. Home monitoring heart failure care does not improve patient outcomes: looking beyond telephone-based disease management. *Circulation* **125**, 828–36 (2012).
175. Ferrante, D. *et al.* Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 372–8 (2010).
176. Russo, M. J. *et al.* The cost of medical management in advanced heart failure during the final two years of life. *J. Card. Fail.* **14**, 651–8 (2008).
177. Allen, L. A. *et al.* Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **125**, 1928–52 (2012).
178. Dharmarajan, K. *et al.* Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ* **350**, h411 (2015).
179. Aspromonte, N. *et al.* Documento di consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: Organizzazione dell'assistenza ambulatoriale. *G. Ital. Cardiol.* **17**, 570–593 (2016).

180. Andrikopoulou, E., Abbate, K. & Whellan, D. J. Conceptual model for heart failure disease management. *Can. J. Cardiol.* **30**, 304–11 (2014).
181. Moser, D. K. *et al.* Role of self-care in the patient with heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* **14**, 265–75 (2012).
182. Ni, H. *et al.* Factors influencing knowledge of and adherence to self-care among patients with heart failure. *Arch. Intern. Med.* **159**, 1613–9 (1999).
183. Moser, D. K., Doering, L. V & Chung, M. L. Vulnerabilities of patients recovering from an exacerbation of chronic heart failure. *Am. Heart J.* **150**, 984 (2005).
184. Barker, A. *et al.* Pharmacist directed home medication reviews in patients with chronic heart failure: a randomised clinical trial. *Int. J. Cardiol.* **159**, 139–43 (2012).
185. Holland, R. *et al.* Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *BMJ* **334**, 1098 (2007).
186. Bourge, R. C. *et al.* Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 1073–9 (2008).
187. Jerant, A. F., Azari, R., Martinez, C. & Nesbitt, T. S. A randomized trial of telenursing to reduce hospitalization for heart failure: patient-centered outcomes and nursing indicators. *Home Health Care Serv. Q.* **22**, 1–20 (2003).
188. Wakefield, B. J. *et al.* Evaluation of home telehealth following hospitalization for heart failure: a randomized trial. *Telemed. J. E. Health.* **14**, 753–61 (2008).
189. Angermann, C. E. *et al.* Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Hear. Fail* **5**, 25–35 (2012).
190. Sales, V. L. *et al.* Utilization of trained volunteers decreases 30-day readmissions for heart failure.[Republished in *J Card Fail.* 2014 May;20(5):377.e15-23; PMID: 25089310]. *J. Card. Fail.* **19**, 842–850 (2013).
191. Aguado, O. *et al.* Long-term implications of a single home-based educational intervention in patients with heart failure. *Heart Lung* **39**, S14-22
192. Aldamiz-Echevarría Iraúrgui, B. *et al.* [Randomized controlled clinical trial of a home care unit intervention to reduce readmission and death rates in patients discharged from hospital following admission for heart failure]. *Rev. Esp. Cardiol.* **60**, 914–22 (2007).
193. Stewart, S. & Horowitz, J. D. Home-based intervention in congestive heart failure:

- long-term implications on readmission and survival. *Circulation* **105**, 2861–6 (2002).
194. Blue, L. *et al.* Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* **323**, 715–8 (2001).
 195. Adlbrecht, C. *et al.* Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care. *Eur. J. Clin. Invest.* **41**, 315–22 (2011).
 196. Krumholz, H. M. *et al.* Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 83–9 (2002).
 197. Del Sindaco, D. *et al.* Two-year outcome of a prospective, controlled study of a disease management programme for elderly patients with heart failure. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. **8**, 324–9 (2007).
 198. González-Guerrero, J. L. *et al.* Effectiveness of a follow-up program for elderly heart failure patients after hospital discharge. A randomized controlled trial. *Eur. Geriatr. Med.* **5**, 252–257 (2014).
 199. Wierzchowiecki, M. *et al.* A new programme of multidisciplinary care for patients with heart failure in Poznań: one-year follow-up. *Kardiol. Pol.* **64**, 1063–70; discussion 1071-2 (2006).
 200. McAlister, F. A. *et al.* A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am. J. Med.* **110**, 378–84 (2001).
 201. McAlister, F. A. *et al.* Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, 810–9 (2004).
 202. Gonseth, J. *et al.* The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur. Heart J.* **25**, 1570–95 (2004).
 203. Roccaforte, R. *et al.* Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **7**, 1133–44 (2005).
 204. Gwadry-Sridhar, F. H. *et al.* Pilot study to determine the impact of a multidisciplinary educational intervention in patients hospitalized with heart failure. *Am. Heart J.* **150**, 982 (2005).
 205. Laramee, A. S. *et al.* Case management in a heterogeneous congestive heart failure population: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* **163**, 809–17 (2003).

206. Howlett, J. G. Specialist heart failure clinics must evolve to stay relevant. *Can. J. Cardiol.* **30**, 276–280 (2014).
207. Phillips, C. O. *et al.* Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* **291**, 1358–1367 (2004).
208. Feltner, C. *et al.* Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **160**, 774–784 (2014).
209. Van Spall, H. G. C. *et al.* Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 1427–1443 (2017).
210. Cerqueiro, J. M. *et al.* Reduction in hospitalizations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare program. *Rev. Clínica Española (English Ed)*. **216**, 8–14 (2015).
211. Rich, M. W. *et al.* A Multidisciplinary Intervention to Prevent the Readmission of Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1190–1195 (1995).
212. Charlson, M. *et al.* Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* **47**, 1245–1251 (1994).
213. Katz, S. *et al.* Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *J. Am. Med. Assoc.* **185**, 914–919 (1963).
214. Lawton, M. P. & Brody, E. M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* **9**, 179–186 (1969).
215. Sheikh, J. I. & Yesavage, J. A. 9/geriatric depression scale (Gds) recent evidence and development of a shorter version. *Clin. Gerontol.* **5**, 165–173 (1986).
216. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. ‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
217. Guralnik, J. M. *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J. Gerontol.* **49**, M85-94 (1994).
218. Maggioni, A.P. *et al.* The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur. J. Heart. Fail.* **18**, 402-10 (2016).

219. Barlera, S. *et al.* Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ. Heart. Fail.* **6**, 31-9 (2013).
220. Pocock, S.J. *et al.* Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **27**, 65–75 (2006).
221. Wedel, H. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur. J Heart Fail.* **11**, 281–291 (2009).
222. Levy, W.C. *et al.* The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* **113**, 1424-33 (2006).
223. Martín-Sánchez, F.J. *et al.* Impact of Frailty and Disability on 30-Day Mortality in Older Patients With Acute Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **120**,1151-1157 (2017).
224. Chaudhry, S.I. *et al.* Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 309-16 (2010).
225. Chiarantini, D. *et al.* Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J. Card. Fail.* **16**, 390-5 (2010).
226. Studenski, S. *et al.* Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* **305**, 50–8 (2011).
227. Guralnik, J.M. *et al.* Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **55**, M221–31 (2000).
228. Pavasini, R. *et al.* Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC. Med.* **14**, 215 (2016).
229. Cruz-Jentoft, A.J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age. Ageing.* **48**, 16-31 (2019).
230. Afilalo, J. *et al.* Gait Speed and 1-Year Mortality Following Cardiac Surgery: A Landmark Analysis From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J. Am. Heart. Assoc.* **7**, e010139 (2018).
231. Afilalo, J. *et al.* Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* **5**, 222-228 (2012).

232. Sündermann, S. *et al.* Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **39**, 33–7 (2011).
233. Sahle, B.W. *et al.* Risk Prediction Models for Incident Heart Failure: A Systematic Review of Methodology and Model Performance. *J. Card. Fail.* **23**, 680-687 (2017).
234. Aaronson, K.D. *et al.* Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred to cardiac transplant evaluation. *Circulation.* **95**: 2660-7 (1997).
235. Vazquez, R. *et al*, for the MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* **30**, 1088-96 (2009).
236. Gavazzi, A. *et al.* Ruolo della valutazione clinica e dei test funzionali per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco cronico. *G. Ital. Cardiol.* **11** (5 Suppl 2), 8S-16S (2010).
237. Agostoni, P. *et al.* Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur. J. Heart. Fail.* **20**, 700-710 (2018).
238. Rich, J.D. *et al.* Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart. Assoc.* **16**, e009594 (2018).
239. Cleland, J.G.F. *et al.* The year in cardiology: heart failure: The year in cardiology. *Eur. Heart. J.* ehz949 (2020).
240. Kwok, C.S. *et al.* The Hospital Frailty Risk Score and its association with in-hospital mortality, cost, length of stay and discharge location in patients with heart failure short running title: Frailty and outcomes in heart failure. *Int. J. Cardiol.* **300**, 184-190 (2020).
241. Theou, O. *et al.* Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Arch. Gerontol. Geriatr.* **55**, e1-8 (2012).
242. Fried, L.P. *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* **56**, M146-56 (2001).
243. Springer, J. *et al.* Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC. Heart. Failure.* **4**, 492–498 (2017).
244. Von Haehling, S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature. *ESC. Heart. Failure.* **5**, 1074–1082 (2018).

245. Denfeld, Q.E. *et al.* Identifying a Relationship Between Physical Frailty and Heart Failure Symptoms. *J. Cardiovasc. Nurs.* **33**, E1-E7 (2018).
246. Reeves, G.R. *et al.* Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients (REHAB-HF) trial: Design and rationale. *Am. Heart. J.* **185**, 130-139 (2017).
247. Warraich, H.J. *et al.* Physical function, frailty, cognition, depression, and quality-of-life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: insights from the REHAB-HF trial. *Circ Heart Fail.* **11**, e005254 (2018).
248. Cheng, R.K. *et al.* Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am. Heart. J.* **168**, 721-730 (2014).
249. Rubio-Gracia, J. *et al.* Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* **258**, 185-191 (2018).
250. Shih, C.J. *et al.* Observed Blood Pressure and Mortality Among People Aged 65 Years and Older: A Community-Based Cohort Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **17**, 654-62 (2016).
251. Gutiérrez-Misis, A1. *et al.* Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* **66**, 464-71 (2013).
252. Protogerou, A.D. *et al.* Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension.* **50**, 172-80 (2007).
253. Benetos, A. *et al.* Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension.* **32**, 560-564 (1998).
254. Blacher, J. *et al.* Cardiovascular risk and the macrocirculation. In: Safar ME, ed. *Macro- and Microcirculation in Hypertension*. London, UK: Lippincott Williams & Wilkins; 83-97 (2005).
255. Kannel, W.B. *et al.* A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* **94**, 380–384 (2004).
256. Cruickshank, J.M. *et al.* Coronary blood flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *BMJ.* **297**, 1227–1230 (1988).
257. Cruickshank, J.M. *et al.* Benefits and potential harm from lowering high blood pressure. *Lancet.* **1**, 581–584 (1987).

258. Messerli, F.H. *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowered blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous. *Ann. Intern. Med.* **144**, 884–893 (2006).
259. Frank, S. *et al.* Natural history of valvular aortic stenosis. *Br. Heart. J.* **35**, 41–6 (1973).
260. Spitzer, E. *et al.* Aortic Stenosis and Heart Failure: Disease Ascertainment and Statistical Considerations for Clinical Trials. *Card. Fail. Rev.* **5**, 99-105 (2019).
261. Modin, D. *et al.* Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J. Am. Heart. Assoc.* **8**,e012197 (2019).
262. Mohammed, S.F, *et al.* Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* **130**, 2310-20 (2014).
263. Damy, T. *et al.* Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J. Card. Fail.* **18**, 216-25 (2012).
264. Scrutinio, D. *et al.* Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in Acute Decompensated Heart Failure: Relevance for Risk Stratification. *Can. J. Cardiol.* **32**, 963-9 (2016).
265. Solomon, S. D. *et al.* Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* **116**, 1482–7 (2007).
266. Forman, D. E. *et al.* Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* **135**, e894–e918 (2017).
267. Cook, C. *et al.* The annual global economic burden of heart failure. *Int. J. Cardiol.* **171**, 368–76 (2014).
268. Agrinier, N. *et al.* Effectiveness of a multidimensional home nurse led heart failure disease management program-a French nationwide time-series comparison. *Int. J. Cardiol.* **168**, 3652–8 (2013).

5. RINGRAZIAMENTI

Al Prof. Di Bari, persona onesta e di grande spessore umano e culturale, che ha creduto in me e mi ha insegnato tanto di quel che so.

A Samuele e Francesco, i miei primi maestri e grandi Amici che spero rimarrano sempre nella mia vita e che sicuramente hanno impresso l'impronta più importante nel mio percorso formativo.

Al Prof. Fattirolli che, in un rapporto di sinceri affetto e stima reciproci, mi ha dato tantissimo e ha investito e creduto nella mia crescita professionale come pochi altri.

Al Prof. Marchionni, presenza esperta, ammirevole e benevola durante questi lunghi 10 anni fiorentini.

Al Prof. Ungar, persona forte e carismatica, che ha influenzato significativamente tutto il mio iter lavorativo.

Al Prof. Masotti, uomo di grande spessore umano e culturale, mente brillante e *grintosa*, che con il suo esempio riesce sempre a smuovere nel mio animo entusiasmo e ammirazione.

A tutto il gruppo di strutturati (in particolare Paolo e Francesca) e specializzandi della Geriatria fiorentina, e ai i miei vecchi colleghi di specializzazione (Chiara, Stefania, Riccardo, Nicola, Iacopo, Alice, Ilaria), persone speciali da cui ho imparato tanto.

Al Dott. Biagini e al gruppo della Geriatria di Pistoia, che da molti anni mi fanno sentire parte della loro gioiosa e appassionata famiglia.

Siete e rimarrete tutti nel mio cuore e nei miei gesti, e rimarrete sempre *casa*.

Ai Colleghi di Empoli, in particolare Luca, Chiara, Stefania, Elisa, Eleonora, Ester, Antonio e Alessandro, con cui condivido la quotidianità lavorativa e personale, e con cui sto vivendo l'intensa esperienza della pandemia da COVID19.

Ai miei genitori, che mi hanno insegnato l'importanza della cultura, del senso di responsabilità e dell'impegno, e che mi amano e mi sostengono da sempre.

E, *dulcis in fundo*, a mio marito e a mio figlio, gli amori della mia vita, che riempiono di gioia e serenità le mie giornate e che mi fanno essere esattamente dove ho sempre voluto e voglio essere. E al piccolo che sta crescendo dentro di me.

A tutti voi, passato, presente e futuro della mia bellissima e felice vita, voglio dedicare questa tesi, che per me significa la fine di un lungo tratto della mia strada, che a sua volta mi ha permesso di costruire nuovi e interessanti vie e tanti piccoli ponti che mi permetteranno di tornare, di quando in quando, a *casa*.

Con gratitudine e affetto sinceri,

Ale