EISSN 2704-9957

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2026/2



LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

Outpatient Cardiology

G. Giappichelli
Rivista trimestrale - 2/2026

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

Outpatient Cardiology

Vol. 34, n. 2, ottobre 2026

2/2026

LA RIVISTA DELLE ASSOCIAZIONI REGIONALI CARDIOLOGI AMBULATORIALI

Comitato Editoriale | *Editorial Board*

Direttori scientifici | *Editors in chief*

Ettore Antoncecchi Outpatient Cardiology, ARCA Puglia, Bari
Enrico Orsini Outpatient Cardiology, ARCA Toscana, Pisa

Direttore responsabile | *Executive Editor*

Giovanni Battista Zito ARCA National President, Pompei (NA)

Precedenti Direttori Scientifici | *Past Editors*

Vittorio Fabbrocini Napoli
Sandro Fontana Biella

Membri del comitato editoriale | *Editorial Board Members*

Sergio Agosti ASL 3 Genovese, Genova
Angelo Aloisio Casa di Cura Villa Verde, Taranto
Valeria Antoncecchi U.O. Cardiologia Ospedale Fallacara, Triggiano (BA)
Paola Capozza U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Vincenzo Carbone ASL NA3 e SA, San Giuseppe (NA)
Maria Grazia Delle Donne U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Giacinta Guarini U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Fabio Lattanzi U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Riccardo Liga U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Adele Lillo U.O. Cardiologia Ospedale Fallacara, Triggiano (BA)
Doralisa Morrone Associate Professor of Cardiology, University of Pisa
Stefano Nistri Outpatient Cardiology, CMSR Veneto Medica, Altavilla Vicentina
Ugo Oliviero University Federico II, Napoli
Caterina Palagi U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Roberto Pedrinelli University of Pisa
Antonio Pignatelli Servizio di Emodinamica, Casa di Cura Mater Dei, Bari
Ketty Savino Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare. Università e Azienda Ospedaliera, Perugia

Comitato di redazione | *Editorial Team*

Coordinatrice editoriale | *Lead Managing Editor*

Maria Actis Giappichelli Editore, Torino

Assistente di redazione | *Editorial Assistant*

Valentina Zaza Giappichelli Editore, Torino

Comitato Scientifico | *Scientific Board*

Alfio Bianchi (Milano)
Alessandro Boccanelli (Roma)
Claudio Borghi (Bologna)
Natale Brunetti (Foggia)
Paolo Calabrò (Napoli)
Scipione Carerj (Napoli)
Domenico Catanzariti (Trento)
Alberico Catapano (Milano)
Franco Cosmi (Perugia)
Giambattista Desideri (Roma)
Gianluca Di Bella (Messina)
Matteo Di Biase (Foggia)
Giovanni Esposito (Napoli)
Claudio Ferri (L'Aquila)
Alessandro Fucili (Ferrara)
Alfredo Galassi (Palermo)
Annamaria Gori (Firenze)
Massimo Grimaldi (Acquaviva)
Massimo Iacoviello (Bari)
Ciro Indolfi (Catanzaro)
Diego Maffeo (Brescia)
Lorenzo Menicanti (Milano)
Marco Metra (Brescia)
Iacopo Olivotto (Firenze)
Andrea Passantino (Cassano Murge)
Pasquale Perrone Filardi (Napoli)
Fabrizio Ricci (Chieti)
Marino Scherillo (Benevento)
Corrado Tamburino (Catania)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Bari)
Massimo Volpe (Roma)

Rivista *Cardiologia Ambulatoriale – Outpatient Cardiology*
Periodico Trimestrale – reg. Tribunale di Napoli, 22 dicembre 1992, n. 4342
ISSN 1971-6818 EISSN 2704-9957
Iscrizione al R.O.C. n. 25223

G. Giappichelli Editore – 10124 Torino
via Po, 21 – Tel. 011-81.53.111

BY NC SA

Per abbonamenti cartacei rivolgersi a: ufficioabbonamenti@giappichelli.it

Vol. 34, n. 2, ottobre 2026
DOI 10.17473/1971-6818-2026-1

Stampato a cura di A.R.C.A. Puglia

A ssociazioni
R egionali
C ardiologi
A mbulatoriali
http://www.arcacardio.eu

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii
Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale
Calabria
Giuseppe Putortì
Campania
Ugo Oliviero
Emilia Romagna
Kamal Al Yassini
Friuli Venezia Giulia
Lucio Mos
Lazio
Angelo D'Urso
Liguria
Laura Casalino
Lombardia
Antonio Maggi
Marche
Alfonso Alberto Matarrese
Molise
Giuseppe D'Ascenzo
Piemonte
Elena Coletti Moia
Puglia
Angelo Aloisio
Sardegna
Enrico Cuozzo
Sicilia
Giuseppe Panzera
Toscana
Carlo Panesi
Trentino Alto Adige
Mauro Larcher
Umbria
Claudia Bartolini
Veneto
Stefano Nistri

Tutti i lavori proposti per la pubblicazione nella Rivista Cardiologia Ambulatoriale – *Outpatient Cardiology* sono sottoposti al sistema di revisione fra pari con metodo doppio cieco ("*double blind peer review*"), il cui processo è descritto in dettaglio nel punto 14 delle NORME PER GLI AUTORI.

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2/2026

Outpatient Cardiology

LA RIVISTA DELLE ASSOCIAZIONI REGIONALI CARDIOLOGI AMBULATORIALI

SOMMARIO

Focus-on: Update sullo scompenso cardiaco

121 La mortalità cardiovascolare declina, la prevalenza dello scompenso cardiaco aumenta. Riflessioni epidemiologiche (*A. Boccanelli*)

129 Beyond Left Ventricular Ejection Fraction: Etiological Diagnosis as the Cornerstone of Precision Medicine in Heart Failure (*L. Luzzi, S. Nodari*)

149 Dalla digitale alla moderna farmacologia dello scompenso cardiaco: un percorso di innovazione terapeutica (*F.M. Rubbo, C. Carriere, L. Bordignon, F. Garoia, M. Merlo, G. Lardieri, G. Sinagra*)

161 Vericiguat nello scompenso cardiaco: il quinto pilastro o una nuova opportunità terapeutica? Dalle basi fisiopatologiche alle evidenze cliniche (*S. Agosti, L. Casalino, M. Aste, T.G. Costigliolo, M. Moretti, S. Robotti*)

175 Management of heart failure in the elderly, complex, and frail patient. What are the management peculiarities? (*M. Bo*)

183 Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata: esclusività e concordanze nello spettro dello scompenso cardiaco acuto e cronico (*F. Lattanzi, E. Ciocchetti*)

199 Il trapianto di cuore oggi: indicazioni, stato delle donazioni, rete organizzativa (*S. Martin-Suarez, M. Sapia, D. Pacini*)

209 Rischio aritmico nello scompenso cardiaco e terapia elettrica: nuovi orizzonti nell'era dei quattro pilastri (*S. Magnani, M.G. Bucci, H. Ali, R. Cappato*)

221 Ecografia polmonare nel paziente con dispnea e scompenso cardiaco: diagnosi differenziale, prognosi e follow up (*L. Gargani, I.R. Bort*)

235 Ruolo della riabilitazione e del test cardiopolmonare nello scompenso: una terapia di classe IA e il *gold standard* della valutazione cardiorespiratoria drammaticamente sottoutilizzati. Limiti di sostenibilità o distrazione? (*P. Clavario, A. Porcile, E. Barsetti, C. Barbara*)

247 Sex Differences in Heart Failure: Toward Precision Medicine (*A. Pratesi*)

255 Modelli di gestione ambulatoriale e domiciliare dello scompenso di cuore (*U. Oliviero*)

NORME PER GLI AUTORI

A tutela della trasparenza, la rivista Cardiologia Ambulatoriale rende pubblica la propria politica editoriale nelle seguenti istruzioni per gli autori che costituiscono una guida utile alla preparazione dei manoscritti che si vogliano sottoporre alla pubblicazione.
Cardiologia Ambulatoriale, rivista ufficiale delle Associazioni Regionale Cardiologi Ambulatoriali (A.R.C.A.), pubblica in lingua italiana e inglese editoriali, rassegne, articoli originali, studi di ricerca clinica ed epidemiologica, casistiche cliniche e temi di politica sanitaria, su tutti gli aspetti della medicina cardiovascolare.

1. Invio dei manoscritti

I manoscritti vanno indirizzati via e-mail a: actis@giappichelli.it
Il manoscritto deve essere inviato in forma elettronica, utilizzando uno dei seguenti programmi:
Word per Windows, Word per Macintosh e in carattere Times New Roman 12.
Il file deve avere una doppia spaziatura per facilitare la stampa da sottoporre alla revisione e al lavoro redazionale. Gli Autori devono numerare tutte le pagine del manoscritto in forma consecutiva, iniziando dalla pagina che contiene il titolo, per facilitare il processo editoriale.
Gli Autori devono indicare nella lettera di accompagnamento (si veda successivamente) quale categoria di articolo intendono sottomettere.

2. Categorie degli articoli

– Editoriali (solo su invito dell'editor)
– Rassegne
– Articoli originali
– Ricerca clinica ed epidemiologica
– Casi clinici
– Collaborazioni Politica sanitaria
– Aspetti medico-legali
– Focus-on
– Valutazione di trial clinici
– Recensioni
– Comunicazioni brevi
– Lettere al Direttore
– Corsi e Congressi
– Notizie dalla Società
– Aggiornamenti di cardiologia clinica
– I grandi Medici
– Errata Corrige

Oltre a queste categorie di articoli, Cardiologia Ambulatoriale pubblica, su invito, rubriche tematiche quali: Elettrocardiografia, Ecocardiografia, Scompenso, Metabolismo e rischio cardiovascolare, Cardiologia forense.

3. Etica della ricerca e consenso del paziente

Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (Recommentations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) per la protezione ed il rispetto dei partecipanti alla ricerca. La ricerca medica coinvolgente soggetti umani deve essere condotta in accordo ai principi contenuti nella World Medical Association Declaration of Helsinki. Tutti gli articoli che riportano studi su animali o soggetti umani devono contenere nella sezione Metodi una dichiarazione che il Comitato Etico o il Comitato Istituzionale di Revisione ha esaminato e approvato la sperimentazione. Deve essere allegato e specificato il nome del Comitato Etico o del Comitato Istituzionale di Revisione, l'istituzione di appartenenza ed il numero di approvazione. Gli autori devono inoltre dichiarare se i partecipanti hanno fornito un consenso informato, scritto o verbale.

4. Politica Editoriale

Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) per l'identificazione della paternità intellettuale di ogni articolo pubblicato. L'authorship (paternità intellettuale di un lavoro) si basa su tre condizioni che vanno tutte soddisfatte: 1) contributi sostanziali all'ideazione e al disegno dello studio, all'acquisizione dei dati, o alla loro analisi e interpretazione; 2) stesura dell'articolo o sua revisione critica per quanto riguarda il contenuto intellettuale fondamentale; 3) approvazione finale della versione da pubblicare. La contributorship identifica invece coloro che hanno semplicemente contribuito al lavoro ma non sono in possesso dei requisiti 1, 2 e 3 che identificano la authorship (ad esempio chi ha eseguito i test, le visite, gli esami dei casi che compongono la casistica di un lavoro sperimentale).
La guarantorship identifica chi si dichiara garante dei contenuti dell'articolo.
Tutti i collaboratori che non rispondono ai criteri di authorship possono essere inclusi nella sezione Ringraziamenti. Esempi di persone che dovrebbero essere ringraziate includono chi ha fornito supporto essenzialmente tecnico o il responsabile di un dipartimento che ha dato un contributo di carattere generale.

5. Organizzazione del Manoscritto

Il manoscritto da sottomettere per la pubblicazione va organizzato nella forma seguente:
1: pagina del titolo;
2: pagina dei riassunti;
3: testo;
4: ringraziamenti;
5: bibliografia;
6: didascalia delle figure;
7: tabelle e figure.
Ognuna delle 7 sezioni deve iniziare in una pagina nuova del manoscritto.

6. Pagina del titolo

La pagina del titolo deve contenere le seguenti informazioni:
1. Titolo dell'articolo in lingua Italiana ed Inglese. Si invitano gli Autori ad elaborare titoli concisi ma esaurienti e quindi contenenti le informazioni rilevanti per la descrizione dei contenuti del lavoro. Gli Autori dovrebbero includere all'interno del titolo tutte le informazioni che rendano pertinente e specifico il recupero elettronico dell'articolo.
2. Nome e cognome degli Autori e titoli accademici e scientifici. La rivista pubblica per ogni autore la sigla del titolo accademico/scientifico (ad esempio: MD, PhD, FESC, FACC FAHA …).
3. Per ogni autore va indicato il nome della istituzione di appartenenza.
4. Contatti dell'"autore corrispondente". Ovvero: nome, indirizzo civico, numeri di telefono e i fax, indirizzo di posta elettronica dell'autore che viene designato come responsabile della corrispondenza. L'autore corrispondente deve rilasciare la liberatoria per la pubblicazione del suo indirizzo di posta elettronica.
5. Un titolo breve da utilizzare nell'intestazione di tutte le pagine a sinistra in alto (cd. testatina) non superiore a 46 caratteri (lettere e spazi inclusi).
6. Conteggio delle parole, separatamente per gli abstract e per il testo.
7. Numero delle figure e delle tabelle per facilitare il controllo sull'effettivo inserimento di tutte le immagini e tabelle prodotte.
8. Indicazione di un'eventuale fonte/i di sostegno di qualunque natura (nella forma di contratti, attrezzature, farmaci, oppure tutti questi elementi insieme).
9. Notifica di eventuali conflitti di interesse oppure dichiarazione di assenza di conflitti di interesse. Affinché l'informazione su potenziali conflitti di interesse non passi inosservata essa deve essere inclusa in una pagina separata appositamente dedicata a tale tipo di informazione.

7. Pagina dei riassunti

La pagina dei riassunti deve contenere, in questo ordine:
Riassunto in italiano (non richiesto per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).
1. Da 3 a 5 parole chiave in italiano (non richieste per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).

2. Abstract in inglese (non richiesto per gli editoriali).
3. Da 3 a 5 key words in inglese (non richieste per gli editoriali).

I riassunti devono fornire al lettore il contesto o la base dello studio e indicarne gli scopi, le procedure di base, le scoperte maggiormente rilevanti (fornendo la grandezza specifica degli effetti e la loro significatività statistica, se possibile), e le conclusioni principali. Deve inoltre enfatizzare aspetti nuovi e rilevanti dello studio o eventuali osservazioni.

Per gli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica, i riassunti devono essere organizzati nelle seguenti sezioni:

1. Introduzione (Background).
2. Scopo (Aims).
3. Metodi e risultati (Methods and results).
4. Conclusioni (Conclusions).

8. Testo

Il testo degli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica deve essere organizzato nelle seguenti sezioni:

1. Introduzione (Background).
2. Metodi (Methods).
3. Risultati (Results).
4. Discussione (Discussion).
5. Conclusioni (Conclusions) (facoltative).

9. Bibliografia

La bibliografia deve essere compilata in stile Vancouver (cioè "author-number system").

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente in numeri Arabi secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori.

Riviste

Devono essere citati tutti gli autori se in numero di 6 o meno. Citare solo i primi 3 autori, seguito da et al. se in numero superiore a 6.

Le riviste devono essere citate con le abbreviazioni utilizzate in Medline. Per le riviste non citate in Medline deve essere utilizzato il nome per esteso della rivista.

Ogni citazione bibliografica deve comprendere, nell'ordine: a) i nomi degli Autori seguiti dal punto (.) b) titolo dell'articolo citato, seguito dal punto (.), il nome del giornale e l'anno di pubblicazione, seguiti da punto e virgola (;) c) il numero del volume seguito da i due punti (:) d) le pagine iniziale e finale (per esteso). Per gli Abstract, il termine "abstr" racchiuso fra parentesi va posposto al numero delle pagine. Al termine della citazione bibliografica inserire il codice doi di ciascun articolo.

Le comunicazioni personali, i manoscritti in preparazione e altri dati non pubblicati non devono essere citati nella bibliografia ma menzionati solo nel testo.

Esempio:

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. Br Heart J. 1970; 32: 172-180. DOI: 10.1136/hrt.32.2.172.

Libri o capitoli di libri

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

Esempio:

Schamroth L. *I disordini del ritmo cardiaco*. Roma: Marrapese, 1981: 59-67.

Per i capitoli di libri vanno riportati: Autori, titolo del capitolo, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), titolo del libro, città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

Esempio:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. *Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena*. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 530-537.

10. Figure

Cardiologia Ambulatoriale pubblica solo figure in bianco e nero. Se vengono sottomesse figure a colori, queste saranno pubblicate in bianco-nero. Gli Autori devono dunque prestare particolare attenzione alla perdita di potere esplicativo delle figure nel passaggio dal colore al bianco-nero.

Le illustrazioni devono essere richiamate nel testo e numerate con numeri arabi secondo l'ordine di citazione nel testo. Ogni figura deve essere accompagnata da una didascalia esplicativa.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi). Per le *flow-chart* è possibile utilizzare un file *Power Point* (con un'ottima qualità grafica). Se una figura è stata già in precedenza pubblicata, citare la fonte originale e allegare l'Autorizzazione scritta alla sua riproduzione ottenuta dal possessore del copyright. L'Autorizzazione dell'autore o della casa editrice non è necessaria nel caso in cui i documenti siano di dominio pubblico.

Didascalia delle figure

Le legende delle illustrazioni devono essere scritte con doppia spaziatura su una pagina separata, con numeri arabi corrispondenti alle illustrazioni. Se nella figura sono utilizzate abbreviazioni, simboli, numeri o lettere per individuare parti dell'illustrazione, segnalare in ordine alfabetico e descrivere ognuna di esse nella legenda.

11. Tabelle

Digitare e stampare ogni tabella con una doppia spaziatura su un foglio separato. Numerare le tabelle con numeri arabi in modo consecutivo seguendo l'ordine della prima citazione nel testo e associare a ognuna di esse (dopo il numero) un breve titolo. Non usare all'interno della tabella linee orizzontali o verticali. Dare ad ogni colonna un'intestazione breve o abbreviata. Gli Autori dovrebbero inserire materiale esplicativo nello spazio delle note, non nell'intestazione. Se si utilizzano dati contenuti in un'altra pubblicazione o provenienti da fonte non pubblicata, ottenere l'Autorizzazione e citare la fonte in modo completo.

Le abbreviazioni e i simboli utilizzati nella tabella devono essere richiamati in ordine alfabetico e spiegati in una breve nota dopo la tabella.

12. Abbreviazioni e simboli

Evitare l'uso di abbreviazioni nel titolo del manoscritto e nei riassunti. La prima volta che si utilizza un'abbreviazione, indicare la parola per esteso e la sua abbreviazione fra parentesi a meno che l'abbreviazione non sia un'unità di misura standard.

13. Lettera di accompagnamento degli autori

Ai manoscritti deve essere allegata una lettera di accompagnamento, che dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Gli scopi ed i risultati sintetici del lavoro.
- Una dichiarazione all'editor circa i precedenti lavori già pubblicati sulla stessa materia e gli aspetti innovativi del lavoro attuale sottomesso per la pubblicazione. I lavori precedenti dovrebbero essere specificamente citati nella bibliografia del nuovo lavoro.
- Una dichiarazione che segnali la presenza di relazioni finanziarie o di altro tipo che possano configurarsi come conflitto di interesse, se tale informazione non sia stata inclusa nel manoscritto.
- Una dichiarazione che attesti che tutti gli Autori abbiano letto e approvato l'articolo, che siano stati rispettati tutti i requisiti sull'authorship già indicati in precedenza in questo documento, e che ogni singolo autore ritenga che il manoscritto rappresenti un lavoro onesto nel caso che tale informazione non sia stata fornita in altra forma.
- Il nome, l'indirizzo e il numero di telefono dell'autore corrispondente –

che è responsabile di comunicare agli altri Autori lo stato delle revisioni e l'approvazione finale delle bozze di stampa – nel caso che queste informazioni non siano state incluse nel manoscritto stesso.
- La dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La lettera di accompagnamento deve contenere una dichiarazione di rinuncia ai diritti di autore a favore dell'Editore e una dichiarazione che il contenuto dell'articolo o parte di esso che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi. In caso di sottomissione di materiale protetto da copyright, l'autore corrispondente deve allegare l'Autorizzazione alla pubblicazione del detentore dei diritti di autore.

14. Peer-review

I lavori che aspirano alla pubblicazione su Cardiologia Ambulatoriale – *Outpatient Cardiology* devono essere inviati, per posta elettronica ed in formato word, alla Rivista o all'Editore, da cui sono inoltrati agli *editors in chief* che, espletata una prima valutazione del singolo lavoro, lo avviano alla revisione doppio cieco (*double blind peer review*), dopo aver eliminato dal testo ogni elemento idoneo a consentire l'identificazione dell'autore o dell'autrice.

Per ciascun lavoro, la revisione scientifica viene affidata, con il metodo del "doppio cieco", ad un revisore studioso e/o esperto della materia, esterno alla Direzione della Rivista, che sarà scelto, sulla base della riconosciuta esperienza e competenza rispetto ai temi trattati nel lavoro stesso, nonché sulla base dell'assenza di conflitti d'interessi e di legami particolari.

Al revisore viene richiesto di esprimere, entro il termine massimo di tre settimane, la propria valutazione positiva ovvero negativa sull'idoneità del lavoro alla pubblicazione nella Rivista, formulando e motivando un breve giudizio scritto, che viene inviato all'Editore ed inoltrato agli *editors in chief*. In particolare, il revisore dovrà formulare una valutazione che preveda quattro possibilità: accettazione del lavoro nella forma inizialmente sottomessa dagli autori; rifiuto alla pubblicazione del lavoro; richiesta di revisione maggiore del lavoro; richiesta di revisione minore del lavoro. In questi ultimi due casi, gli autori potranno ripresentare il lavoro, dopo le modifiche richieste dal revisore, per essere riconsiderato per la pubblicazione. L'Editore cura l'inoltro all'autore/autrice, in maniera anonima, della valutazione del revisore, verificando l'accettazione o il rifiuto dell'autore/autrice delle indicazioni di quest'ultimo.

Nel caso in cui la valutazione del revisore risulti negativa, e comunque in ogni caso in cui si reputi opportuno un riscontro della prima valutazione, gli *editor in chief* della Rivista possono decidere di interpellare, con le medesime modalità del primo, un secondo revisore.

Le schede contenenti le valutazioni espresse dai revisori vengono archiviate e conservate.

In casi particolari (ad esempio in caso di Editoriali direttamente proposti dalla Rivista ad un autore), gli *editors in chief* possono assumere direttamente la responsabilità della pubblicazione di singoli contributi senza sottoporli a previa revisione scientifica o in deroga alla valutazione dei revisori.

15. Conflitti di interesse

Il conflitto di interesse si configura quando un autore (o l'istituzione di appartenenza), un revisore o un editor hanno relazioni finanziarie o personali che influenzano (o confondono) in modo inappropriato le loro azioni (tali relazioni sono note anche come doppi impegni, interessi divergenti o responsabilità divergenti). Le relazioni finanziarie (come un rapporto d'impiego, una consulenza, una partecipazione azionaria, un onorario, un parere retribuito di un esperto) sono i conflitti di interesse più facilmente identificabili. Tuttavia, i conflitti di interesse si possono verificare anche per altre ragioni, come, ad esempio, rapporti personali, competitività accademica e passione intellettuale.

Quando gli Autori presentano un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, devono rendere nota qualsiasi relazione finanziaria o personale che potrebbe influenzare il loro lavoro. Per evitare ambiguità, gli Autori devono dichiarare esplicitamente se esistono o meno potenziali conflitti di interesse. Gli Autori dovrebbero farlo in una pagina di notifica di conflitto di interesse inclusa nel manoscritto, posta subito dopo la pagina contenente il titolo del manoscritto stesso e, se necessario, fornire ulteriori informazioni nella lettera di accompagnamento del manoscritto. Gli Autori possono indicare agli editor i nominativi delle persone che non ritengono idonee come revisori del proprio manoscritto perché potrebbero avere potenziali conflitti di interesse, di solito per motivi professionali. Quando possibile, gli Autori dovrebbero spiegare o motivare le loro preoccupazioni; tale informazione è importante per gli editor per decidere se rispettare o meno la richiesta degli Autori. Va nello stesso modo chiesto ai revisori di dichiarare esplicitamente se esiste o meno un conflitto di interesse.

Gli editor che prendono le decisioni finali circa l'accettazione del manoscritto non devono avere alcun coinvolgimento di tipo personale, professionale o finanziario in nessuna delle questioni che sono tenuti a giudicare.

16. Correzioni, ritrattazioni ed "espressioni di preoccupazione"

Nel caso in cui in articoli già pubblicati si riscontrino degli errori, la relativa segnalazione/errata corrige apparirà in un numero successivo della Rivista, su una pagina numerata e la relativa pagina dedicata alle correzioni verrà elencata nell'Indice dei contenuti. Nel caso in cui sia stato pubblicato un lavoro di dubbia trasparenza o originalità, o se emergessero dubbi sostanziali riguardo all'onestà o integrità di un lavoro, presentato o pubblicato, gli editors dovranno procedere ad una espressione di preoccupazione (*expression of concern*) relativa agli aspetti della conduzione o integrità del lavoro.

17. Copyright

La Rivista *Cardiologia Ambulatoriale* chiede agli Autori di inserire nella lettera di accompagnamento una espressa rinuncia del copyright (diritto d'autore) a favore dell'Editore nonché l'autocertificazione che tutto il contenuto dell'articolo che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi, con la specifica e personale assunzione di responsabilità concernente eventuale pubblicazione di materiale coperto da copyright e contemporanea esclusione di responsabilità dell'Editore.

18. Sovrapposizione di pubblicazioni (pubblicazioni ridondanti/ doppie)

Cardiologia Ambulatoriale non considera per la pubblicazione manoscritti che siano stati contemporaneamente presi in considerazione da altre riviste.

Ciò non preclude che possa essere preso in considerazione un lavoro completo che segua la pubblicazione di quello preliminare (come per esempio un abstract esposto in un meeting professionale) né che si possa prendere in considerazione un contributo presentato a un meeting scientifico ma non pubblicato per intero o considerato per la pubblicazione nel formato degli atti o simile. Gli Autori, quando sottopongono per la pubblicazione un contributo, devono sempre informare gli Editori, nella lettera di accompagnamento, di tutte le situazioni di cui al precedente capoverso poiché tali situazioni potrebbero determinare una pubblicazione ridondante o doppia.

L'autore deve avvertire gli Editori se il manoscritto contiene argomenti su cui l'autore ha già pubblicato un precedente rapporto o ha presentato un rapporto correlato a un'altra pubblicazione.

Un qualsiasi eventuale rapporto del genere va infatti riportato e citato come riferimento bibliografico nel nuovo documento.

Copia di tale materiale deve essere allegata al manoscritto sottoposto per facilitare l'editor a decidere come trattare la questione.

I manoscritti vanno indirizzati a:

G. Giappichelli Editore s.r.l.
Via Po, 21 – 10124 Torino
E-mail: maria.actis@giappichelli.it

FOCUS-ON
UPDATE SULLO SCOMPENSO CARDIACO

La mortalità cardiovascolare declina, la prevalenza dello scompenso cardiaco aumenta. Riflessioni epidemiologiche

Cardiovascular mortality is declining, while the prevalence of heart failure is increasing. Epidemiological considerations

Alessandro Boccanelli

UniCamillus University of Health Sciences – Rome

ABSTRACT

Negli ultimi decenni la mortalità cardiovascolare, soprattutto quella legata alla cardiopatia ischemica acuta e all'infarto miocardico, si è progressivamente ridotta grazie al miglioramento della prevenzione primaria, alla diagnosi precoce, alla diffusione delle terapie di riperfusione, all'uso sistematico di farmaci cardioprotettivi e alla crescita delle reti dell'emergenza cardiologica. Questo successo, tuttavia, ha prodotto una trasformazione del profilo epidemiologico della malattia cardiovascolare: si muore meno frequentemente nella fase acuta, ma si vive più a lungo con danno miocardico residuo, comorbilità, fragilità e disfunzione cardiaca cronica. In questo scenario lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali espressioni della transizione epidemiologica contemporanea. La sua prevalenza aumenta per l'invecchiamento della popolazione, la sopravvivenza dopo eventi cardiovascolari maggiori, la diffusione di ipertensione, diabete, obesità e malattia renale cronica, nonché per il miglioramento delle capacità diagnostiche. A livello globale le malattie cardiovascolari restano la prima causa di morte e lo scompenso cardiaco interessa decine di milioni di persone, configurandosi come una sindrome clinica ad alto impatto clinico, economico e sociale. La sfida attuale non consiste solo nel ridurre ulteriormente la mortalità, ma nel prevenire l'insorgenza dello scompenso, intercettarne le fasi precoci, ottimizzare le terapie *disease-modifying* e organizzare percorsi assistenziali integrati, multidisciplinari e continuativi.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Mortalità cardiovascolare; Epidemiologia.

Over recent decades, cardiovascular mortality, particularly mortality related to acute ischemic heart disease and myocardial infarction, has steadily declined as a result of primary prevention, early diagnosis, reperfusion strategies, evidence-based pharmacological treatment and the development of emergency cardiovascular networks. This success has changed the epidemiological profile of cardiovascular disease: fewer patients die during the acute phase, but more people live longer with residual myocardial damage, comorbidities, frailty and chronic cardiac dysfunction. In this context, heart failure has become one of the clearest expressions of the contemporary epidemiological transition. Its prevalence is increasing because of population ageing, improved survival after major cardiovascular events, the growing burden of hypertension, diabetes, obesity and chronic kidney disease, and better diagnostic tools. Globally, cardiovascular diseases remain the leading cause of death, while heart failure affects tens of millions of people and represents a major clinical, social and economic burden. The current challenge is not only to further reduce mortality, but also to prevent heart failure, detect it at an early stage, optimize disease-modifying therapies and implement integrated, multidisciplinary and continuous care pathways.

Key words: *Heart failure; Cardiovascular mortality; Epidemiology.*

LE MUTAZIONI IN CARDIOLOGIA CAMBIAMENTO DELLA BIOLOGIA

A metà estate del 1972, il microbiologo e biochimico giapponese Akira Endo trovò una coltura attiva di muffa blu-verde, Penicillium citrinum Pen-51, isolata da un campione di riso raccolto in un negozio di cereali a Kyoto. Questa muffa, simile alle muffe blu-verdi che contaminano la frutta, come arance e meloni, era la compactina, un inibitore estremamente potente dell'HMG-CoA reduttasi e il suo meccanismo d'azione, come suggerito dalla sua struttura, era quello di un

inibitore competitivo. Si trattava di una scoperta sensazionale, che avrebbe avuto sull'attesa di vita della popolazione un effetto simile a quello della Penicillina da parte di Alexander Fleming. I primi successi sono segnalati nel 1976 con il Mevastin, precursore delle statine che sarebbero seguite nelle due decadi successive. L'impatto delle statine sulla placca aterosclerotica e su quella coronarica in particolare (riduzione del core lipidico della placca, aumento di spessore del cappuccio fibroso e effetto antiossidante)[1] ha modificato la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli STEMI ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico, più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione. Con il ridursi delle cause vascolari di perdita di tessuto contrattile, sono aumentate le cause più propriamente "tissutali" o degenerative. Questo spiega l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita necrotica di tessuto contrattile, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti.

La seconda rivoluzione nella terapia è stata l'introduzione del trattamento antiipertensivo. Risale al 1975 lo sviluppo del Captopril, approvato nel 1977[2]. La terapia antiipertensiva ha determinato un crollo delle malattie soprattutto cerebrovascolari. Si è dato così tempo allo sviluppo dei fenomeni di invecchiamento vascolare, con modificazioni di intima, media, avventizia ed endotelio. I cambiamenti a carico del sistema vascolare e cardiaco associati all'invecchiamento possono essere considerati fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, che si traducono in disturbi cardiaci e cerebrali in età avanzata.

CAMBIAMENTO DELLA EPIDEMIOLOGIA

La storia recente della cardiologia è attraversata da un apparente paradosso: da un lato la mortalità cardiovascolare si è ridotta in modo rilevante, dall'altro lo scompenso cardiaco è diventato sempre più frequente, più visibile e più gravoso per i sistemi sanitari. Questo paradosso non è una contraddizione, ma il risultato di una profonda transizione epidemiologica. La medicina cardiovascolare ha imparato a salvare molti pazienti che in passato sarebbero morti per infarto miocardico acuto, aritmie maligne, complicanze meccaniche post-infartuali o crisi ipertensive non controllate. La riduzione della mortalità cardiovascolare è stata ottenuta attraverso molteplici passaggi storici. La riduzione del tabagismo, il trattamento dell'ipertensione arteriosa, l'introduzione delle statine, la terapia antiaggregante, la trombolisi, l'angioplastica primaria, le unità coronariche, i defibrillatori, la cardiochirurgia e le reti dell'emergenza hanno profondamente modificato la prognosi dell'infarto e della cardiopatia ischemica. Negli Stati Uniti, tra il 1970 e il 2022 si è assistito ad una riduzione del 66% della mortalità cardiaca aggiustata per età[3], ma anche un progressivo aumento del peso relativo di condizioni croniche come scompenso cardiaco, cardiopatia ipertensiva e aritmie.

Nelle Tabelle 1 e 2 sono riportati i dati sulla variazione dell'attesa di vita, secolare e delle ultime decadi.

Tabella 1

Attesa di vita nella prima metà del '900.

Epoca	Anni di vita
1880	35,4
1900	42,8
1930	54,9
1959	65,5
1985	72,25

Tabella 2

Variazioni dell'attesa di vita nelle ultime 4 decadi (ISTAT Indicatori demografici – Anno 2025).

	1985	2015	2024
Maschi-Speranza di vita alla nascita	72	80,1	81,4
Femmine-Speranza di vita alla nascita	78,5	84,6	85,5
Maschi-Speranza di vita a 65 anni	14,25	18,8	19,8
Femmine-Speranza di vita a 65 anni	17,8	21,95	22,6
Speranza di vita – Totale	75,25	82,35	83,4

Negli ultimi 40 anni si è assistito ad un aumento dell'attesa di vita di circa 18 anni, e questo è avvenuto soprattutto al contrasto efficace alle malattie aterosclerotiche cardio e cerebrovascolari [4].

La maggiore sopravvivenza non equivale sempre a pieno recupero biologico. Una quota crescente di pazienti che sopravvive all'evento acuto porta con sé una vulnerabilità miocardica, vascolare, renale e metabolica che, nel tempo, può esitare in scompenso cardiaco. In 51 paesi europei, 15 milioni di pazienti soffrono di insufficienza cardiaca (IC). L'incidenza è di circa 3 casi ogni 1000 persone all'anno (considerando tutte le fasce d'età) o di circa 5 casi ogni 1000 persone all'anno negli adulti. La prevalenza dell'IC è compresa tra il 2 e il 3% e aumenta bruscamente a partire dai 75 anni. Si attesta quindi intorno all'1% per le persone di età inferiore ai 55 anni e tra il 10 e il 20% per le persone di età compresa tra i 70 e gli 80 anni. Nelle fasce d'età più giovani, l'IC è più comune negli uomini perché la causa più frequente, la cardiopatia coronarica, si manifesta nei decenni precedenti. Negli anziani, la prevalenza è uguale tra i due sessi. Rappresenta circa il 5% dei ricoveri ospedalieri per acuti, interessa circa il 10% dei pazienti che occupano posti letto ospedalieri e incide per quasi il 2% sulla spesa sanitaria nazionale.

La riduzione della mortalità cardiovascolare osservata in molti Paesi ad alto reddito convive con una persistente disuguaglianza geografica, sociale ed economica: nei Paesi a basso e medio reddito il carico di mortalità cardiovascolare resta particolarmente elevato, mentre nei Paesi ad alto reddito aumenta il peso delle forme croniche, della multimorbilità e della disabilità [5].

LE DIVERSE FORME DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco non è da considerare come una singola malattia, ma una sindrome clinica finale comune a molte traiettorie patologiche: cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, valvulopatie, cardiomiopatie, fibrillazione atriale, diabete, obesità, malattia renale cronica, tossicità oncologica, malattie infiltrative e invecchiamento cardiovascolare.

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, in particolare, rappresenta una delle forme più emblematiche della nuova epidemiologia cardiovascolare. Esso è strettamente associato all'invecchiamento, al sesso femminile, all'ipertensione, al diabete, all'obesità, alla fibrillazione atriale, alla malattia renale cronica e alla fragilità [6]. A differenza dello scompenso a frazione di eiezione ridotta, spesso legato a una perdita contrattile più evidente, quello a frazione preservata esprime un'interazione complessa tra rigidità ventricolare, disfunzione endoteliale, infiammazione, congestione, alterazioni del ventricolo destro e del circolo polmonare. L'aumento di questa forma clinica è coerente con l'invecchiamento della popolazione e con l'espansione delle malattie metaboliche. A ciò si aggiunge l'impatto della transizione metabolica. Obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e malattia renale cronica sono diventati determinanti centrali del rischio cardiovascolare contemporaneo. Questi fattori non solo aumentano il rischio di infarto e ictus, ma favoriscono direttamente lo sviluppo di scompenso attraverso ipertrofia ventricolare, fibrosi miocardica, disfunzione microvascolare, infiammazione, stress ossida-

tivo, ritenzione sodica e alterazioni neuro-ormonali. Il paziente con scompenso cardiaco del 2026 è sempre meno frequentemente un paziente con una sola patologia cardiaca isolata; è spesso un paziente con multimorbilità, nel quale cuore, rene, metabolismo e sistema vascolare si influenzano reciprocamente.

La malattia renale cronica merita una riflessione specifica. Cuore e rene formano un asse fisiopatologico integrato. La riduzione della funzione renale favorisce congestione, anemia, infiammazione, alterazioni del metabolismo fosfo-calcico e attivazione neuro-ormonale; lo scompenso, a sua volta, peggiora la perfusione renale e induce aumento della pressione venosa centrale. Questa relazione bidirezionale spiega perché molti pazienti con scompenso abbiano funzione renale compromessa e perché il peggioramento renale durante o dopo un ricovero sia un potente indicatore prognostico. La crescente prevalenza della malattia renale cronica contribuisce quindi in modo sostanziale all'aumento del carico di scompenso [7].

LE INTERAZIONI TRA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SCOMPENSO CARDIACO

La fibrillazione atriale è un altro protagonista della nuova epidemiologia. La sua prevalenza aumenta con l'età e con la presenza di ipertensione, obesità, apnea ostruttiva del sonno, valvulopatie e malattia renale. Essa può essere causa, conseguenza o amplificatore dello scompenso cardiaco. La perdita del contributo atriale, l'irregolarità del ritmo, la tachicardia persistente e l'aumento delle pressioni di riempimento possono precipitare la congestione; allo stesso tempo, la dilatazione atriale e l'aumento delle pressioni intracardiache favoriscono la comparsa dell'aritmia. La coesistenza di fibrillazione atriale e scompenso identifica una popolazione complessa, spesso ad alto rischio di ospedalizzazione, ictus, decadimento funzionale e mortalità (**Figura 1**) [8].

Figura 1

Rapporto reciproco di causa-effetto tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco.

IL COMPLESSO RAPPORTO TRA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SCOMPENSO CARDIACO

- Lo scompenso cardiaco si può complicare con fibrillazione atriale nel 5,4% per anno (54% in 10 anni)
- La comparsa di FA nei pazienti con scompenso cardiaco comporta un aumento di mortalità dell'1,6% negli uomini e del 2,7% nelle donne
- La fibrillazione atriale si può complicare con scompenso cardiaco nel 3,3% per anno (33% in 10 anni)
- La comparsa di scompenso cardiaco nei pazienti con FA comporta un aumento di mortalità del 2,7% negli uomini e del 3,1% nelle donne

Dati Framingham-Wang et al Circulation 2003; 107.

La prevalenza della fibrillazione atriale è del 4,8% fra i 70 e 79 anni e dell'8.8% fra gli 80-89 [9]. I fattori causali della fibrillazione atriale e dello scompenso cardiaco coincidono ampiamente (ipertensione arteriosa, diabete mellito, insulino-resistenza, sindrome metabolica, cardiopatia ischemica, valvulopatie) per cui le due condizioni frequentemente coesistono e si potenziano reciprocamente. Gli scenari possibili:

- Lo scompenso cardiaco cronico si complica con FA parossistica o permanente;
- Lo scompenso cardiaco acuto si complica con FA parossistica;
- La FA permanente si complica con scompenso cardiaco cronico;
- La FA parossistica si complica con scompenso cardiaco acuto;

- La FA persistente si complica con tachicardiomiopatia.

IL PERICOLO DELL'AGEISMO E LA MANCATA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

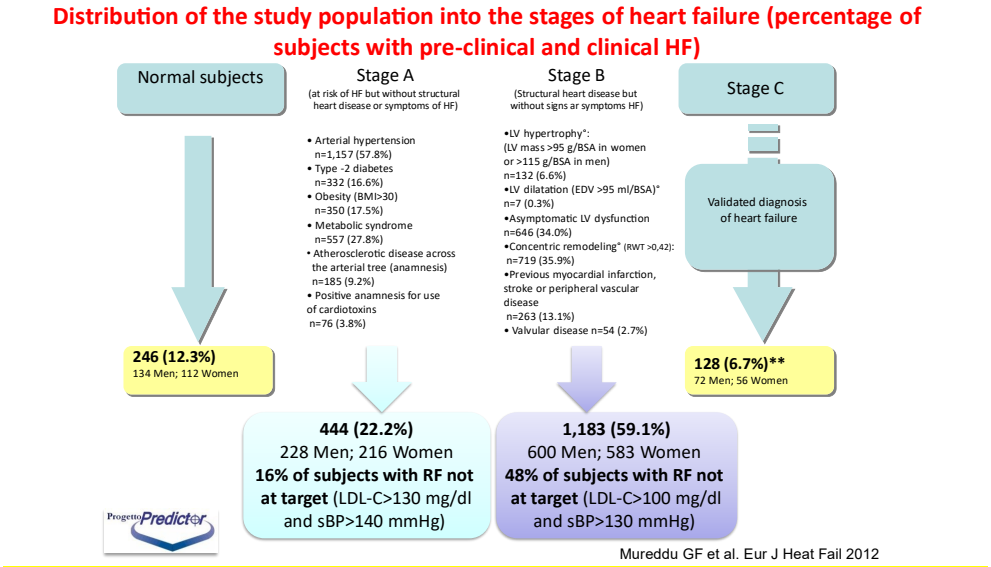
Con la parola "Ageismo" intendiamo un atteggiamento che discrimina, separa, stigmatizza o comunque porta svantaggio agli adulti anziani sulla base dell'età cronologica. Questo fa parte di un retaggio culturale che attribuisce all'età che avanza un decadimento ineluttabile e tale da non giustificare azioni correttive ritenute futili. Si tratta di una discriminazione oggettiva, ma che si accompagna anche ad una accettazione soggettiva, ad una rassegnazione da parte dell'individuo che ritiene inevitabili e non meritevoli di correzione le progressive perdite di funzione di organi e apparati. Questo è vero non solo per il decadimento fisico, ma anche per il ruolo sociale rivestito da ciascuno. Si perde così da parte dell'individuo la possibilità di veder migliorare la propria qualità di vita e della società di servirsi di forze intellettuali non solo vivaci, ma anche rinvigorite dall'esperienza.

Il grande balzo in avanti dell'attesa di vita si è verificato con una velocità superiore a quella della capacità di adattamento culturale alla nuova realtà, lasciando invariato l'atteggiamento verso le persone di età avanzata, che non tiene conto del modo diverso di invecchiare. L'ageismo è quindi quell'atteggiamento che non consente, per malintesa rassegnazione oggettiva e soggettiva, di prendere quei provvedimenti necessari a migliorare la qualità oltre che la quantità della vita.

Molti dei sintomi tipici dello scompenso cardiaco (dispnea, astenia) vengono in modo semplicistico attribuiti all'età che avanza, rinunciando a formulare una diagnosi che consentirebbe in molti casi di migliorare attesa e qualità della vita. Se ci riferiamo alla suddivisione in stadi dello scompenso cardiaco della AHA, possiamo constatare come nella popolazione oltre i 65 anni siano molto numerose le persone che si trovano negli stadi A e B (rispettivamente, con fattori di rischio per scompenso cardiaco o con anomalie strutturali del cuore, asintomatiche). Nel nostro studio PREDICTOR[10] (**Figura 2**), il 22,2 % dei soggetti esaminati era nello stadio A e il 59,1% nello stadio B, ovvero una vasta percentuale di popolazione pronta a sviluppare scompenso cardiaco negli anni successivi.

Figura 2

Distribuzione della popolazione di ultrasessantaciquenni dello studio PREDICTOR[10] nei diversi stadi dello scompenso cardiaco.



LO SCOMPENSO CARDIACO OGGI

La disponibilità di terapie *disease-modifying* ha cambiato l'approccio: non è più sufficiente trattare i sintomi o rimuovere l'edema; occorre modificare la storia naturale della malattia [11]. Inibitori del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi, ARNI, SGLT2-inibitori, ferro endovenoso nei pazienti selezionati, dispositivi e percorsi di riabilitazione costituiscono strumenti complementari di una strategia integrata. La novità più rilevante degli ultimi anni è la trasversalità di alcune terapie, in particolare degli SGLT2-inibitori, il cui beneficio si estende oltre il diabete e oltre la sola frazione di eiezione ridotta. Questo ha un significato epidemiologico rilevante: per una popolazione ampia di pazienti, inclusi quelli con frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta, esistono oggi strumenti capaci di ridurre eventi clinici e ospedalizzazioni. La conseguenza organizzativa è chiara: quanto più precocemente si intercetta il paziente, tanto maggiore è la possibilità di influenzare la traiettoria della malattia.

La diagnosi precoce diventa quindi un punto cruciale. Lo scompenso cardiaco non esordisce sempre con edema franco o dispnea a riposo. Spesso inizia con riduzione della tolleranza allo sforzo, astenia, dispnea da sforzo, incremento ponderale, tachicardia, peggioramento della funzione renale o aumento dei peptidi natriuretici. La sfida è riconoscere queste manifestazioni prima che il paziente arrivi al pronto soccorso. I peptidi natriuretici, l'ecocardiografia, il test cardiopolmonare, la valutazione della congestione, l'elettrocardiogramma e l'integrazione dei dati clinici consentono una stratificazione più precisa. Tuttavia, la disponibilità degli strumenti non garantisce automaticamente il loro uso appropriato: servono percorsi condivisi tra medicina generale, cardiologia territoriale, ambulatori dedicati e ospedale.

L'epidemiologia dello scompenso è quindi anche epidemiologia dell'organizzazione sanitaria. Dove esistono ambulatori dedicati, percorsi post-dimissione, infermieri specializzati, accesso rapido agli esami, telemonitoraggio selettivo e integrazione con il territorio, la malattia viene intercettata e trattata meglio. Dove il sistema è frammentato, il paziente oscilla tra pronto soccorso, ricoveri ripetuti, visite occasionali e modifiche terapeutiche incomplete. Il numero di ospedalizzazioni non riflette soltanto la gravità biologica della popolazione, ma anche la capacità del sistema di prevenire, monitorare e gestire precocemente l'instabilità. Il tema della continuità assistenziale è centrale. Lo scompenso non può essere gestito come una sequenza di episodi isolati. La fase post-dimissione è particolarmente vulnerabile: il paziente esce spesso con terapia modificata, peso ancora instabile, funzione renale da controllare, necessità di titolazione farmacologica e rischio di scarsa aderenza. Un controllo entro breve tempo dalla dimissione, la verifica della congestione, il monitoraggio di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, creatinina, potassio e peptidi natriuretici, insieme all'educazione su dieta, peso e sintomi di allarme, possono fare la differenza. L'assenza di follow-up precoce trasforma la dimissione in una parentesi tra due ricoveri.

La fragilità modifica profondamente la prognosi. Due pazienti con la stessa frazione di eiezione possono avere rischi molto diversi se differiscono per età biologica, sarcopenia, funzione renale, stato cognitivo, supporto familiare, stato nutrizionale e capacità di aderire alle cure. Lo scompenso dell'anziano richiede una valutazione multidimensionale, perché la prognosi dipende non solo dalla funzione ventricolare, ma dalla riserva complessiva dell'organismo. La fragilità aumenta il rischio di cadute, delirium, istituzionalizzazione, eventi avversi da farmaci e perdita dell'autonomia. Integrare cardiologia, geriatria, nefrologia, diabetologia, riabilitazione e cure primarie non è un lusso, ma una necessità epidemiologica.

Anche il sesso e il genere influenzano il profilo dello scompenso. Le donne sviluppano più frequentemente forme a frazione di eiezione preservata, spesso in età più avanzata e con maggiore burden di ipertensione, fibrillazione atriale e fragilità. Possono inoltre presentare sintomi meno tipici o ricevere dia-

gnosi più tardive. Gli uomini sono più spesso rappresentati nelle forme ischemiche e a frazione ridotta, ma la distinzione è sempre meno rigida in presenza di comorbilità metaboliche diffuse. Una lettura epidemiologica moderna deve quindi includere differenze biologiche, sociali e di accesso alle cure.

Le disuguaglianze sociali pesano in modo rilevante. Basso livello socioeconomico, minore alfabetizzazione sanitaria, difficoltà di accesso ai servizi, isolamento sociale, alimentazione non salutare, ridotta possibilità di attività fisica e scarsa continuità terapeutica aumentano il rischio di sviluppare scompenso e peggiorano gli esiti dopo la diagnosi. La mortalità cardiovascolare può declinare nella media della popolazione, ma lasciare indietro gruppi vulnerabili. L'epidemiologia, in questo senso, non è solo descrizione numerica: è uno strumento per identificare ingiustizie sanitarie e orientare politiche di prevenzione.

Il miglioramento della sopravvivenza oncologica contribuisce a sua volta alla crescita delle cardiopatie croniche. I pazienti trattati con antracicline, terapie anti-HER2, inibitori dei checkpoint immunitari, radioterapia toracica o altre terapie potenzialmente cardiotossiche possono sviluppare disfunzione ventricolare, miocardite, ischemia, ipertensione o valvulopatie. La cardio-oncologia nasce anche da questa transizione: più pazienti guariscono o convivono a lungo con il cancro, più diventa necessario proteggere la funzione cardiovascolare nel tempo. Lo scompenso cardiaco, in questo contesto, è una possibile conseguenza tardiva del successo oncologico.

Un ulteriore elemento è rappresentato dal miglioramento diagnostico. Ecocardiografia avanzata, risonanza magnetica cardiaca, biomarcatori, imaging nucleare, valutazione genetica e maggiore consapevolezza clinica permettono di identificare cardiomiopatie, amiloidosi cardiaca, miocarditi, malattie infiltrative e forme familiari che in passato sarebbero rimaste non riconosciute. Anche questo aumenta la prevalenza diagnosticata. L'emersione di condizioni come l'amiloidosi da transtiretina nell'anziano mostra come una parte dello scompenso "generico" del passato fosse in realtà sostenuta da eziologie specifiche. Più diagnosi significa anche più possibilità terapeutiche mirate, ma richiede competenze e percorsi specialistici. La prevenzione resta la strategia più potente. Ridurre l'incidenza dello scompenso significa controllare in modo efficace i fattori di rischio lungo tutto l'arco della vita. Pressione arteriosa, colesterolo LDL, fumo, diabete, obesità, sedentarietà, alimentazione, consumo di alcol, apnea del sonno e malattia renale devono essere affrontati prima che compaia la disfunzione cardiaca.

L'epidemiologia dello scompenso è anche una questione economica. Ricoveri ripetuti, accessi in pronto soccorso, farmaci, dispositivi, visite, esami, assistenza domiciliare, perdita di produttività e carico sui caregiver generano costi diretti e indiretti elevati. Nei sistemi sanitari universalistici, l'aumento della prevalenza impone scelte organizzative: investire solo sull'ospedale significa intervenire tardi; investire su prevenzione, diagnosi precoce, territorio e transizione post-dimissione può ridurre eventi e migliorare la qualità della vita. La sostenibilità non coincide con il razionamento, ma con l'uso appropriato e tempestivo delle risorse. Il tema centrale, dunque, non è semplicemente che la mortalità cardiovascolare diminuisce e la prevalenza dello scompenso aumenta. Il tema è che la cardiologia entra in una fase nuova, nella quale il successo acuto deve essere accompagnato da una strategia cronica. La rete per l'infarto ha salvato vite; ora serve una rete per la cronicità cardiovascolare. Questa rete deve essere multidisciplinare, territoriale, digitale quando utile, ma soprattutto proattiva. Deve identificare il rischio prima del ricovero, seguire il paziente dopo la dimissione, titolare rapidamente le terapie, integrare le comorbilità e misurare gli esiti che contano: sopravvivenza, ospedalizzazioni, funzione, qualità di vita e autonomia.

La frase "la mortalità cardiovascolare declina, la prevalenza dello scompenso aumenta" riassume quindi una trasformazione profonda: la cardiologia non combatte più soltanto contro la morte improv-

visa o l'evento acuto, ma contro la lunga durata della malattia cardiovascolare. Il successo del futuro non sarà misurato solo dal numero di vite salvate nell'immediato, ma dalla capacità di garantire anni di vita liberi da congestione, disabilità e ricoveri ripetuti. La sfida epidemiologica dello scompenso cardiaco è, in definitiva, la sfida di una medicina cardiovascolare moderna: più preventiva, più integrata, più personalizzata e più attenta alla qualità della sopravvivenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. BMC Med. 2015; 13: 229. DOI: 10.1186/s12916-015-0459-4.
2. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. Hypertension. 1991; 17: 589-592. DOI: 10.1161/01.hyp.17.4.589.
3. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure: an updated review. Card Fail Rev. 2023; 9: e11. DOI: 10.15420/cfr.2023.05.
4. ISTAT. Indicatori demografici — Anno 2025.
5. Baruwa O, Alberti F, Onagbiye S, et al. Are socio-economic inequalities related to cardiovascular disease risk? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. BMC Cardiovasc Disord. 2024; 24: 685. DOI: 10.1186/s12872-024-04248-5
6. Ye M, Feng S, Xu Z, et al. Aging and metabolism in HFpEF: pathophysiology and therapeutic implications. Metabolism. 2026; 176: 156460. DOI: 10.1016/j.metabol.2025.156460
7. Lala A, Levin A, Khunti K. The interplay between heart failure and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab. 2025; 27: 3568-3582. DOI: 10.1111/dom.16371
8. Wang T, Larson M, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003; 107: 2920-2925. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991; 22: 983-988. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
10. Mureddu GF, Tarantini L, Boccanelli A, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 1102-1112. DOI: 10.1093/eurjhf/hft098
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Alessandro Boccanelli
E-mail: boccanelli.alessandro@gmail.com

Beyond Left Ventricular Ejection Fraction: Etiological Diagnosis as the Cornerstone of Precision Medicine in Heart Failure

Oltre la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra: la Diagnosi Eziologica come Cardine della Medicina di Precisione nello Scompenso Cardiaco

Leonardo Luzzi; Savina Nodari

ASST Spedali Civili (Cardiology Section, Department of Medical and Surgical Specialities, University of Brescia), Brescia, Italy

ABSTRACT

Heart failure (HF) is not a single disease but a complex clinical syndrome representing the final common pathway of multiple cardiovascular disorders and remains one of the leading causes of morbidity, mortality and healthcare expenditure worldwide Although left ventricular ejection fraction (LVEF) remains fundamental for clinical classification and therapeutic decision-making, it provides only a limited representation of the biological heterogeneity underlying HF. Increasing evidence demonstrates that HF encompasses a heterogeneous spectrum of disorders characterized by distinct pathophysiological mechanisms, prognostic profiles and therapeutic responses. Consequently, identification of the underlying etiology has become a cornerstone of contemporary HF management.

Recent advances in cardiovascular imaging, molecular biology and cardiovascular genetics have profoundly transformed the diagnostic approach to HF. Multimodality imaging – including echocardiography, cardiovascular magnetic resonance (CMR), cardiac computed tomography and nuclear imaging – allows accurate tissue characterization and facilitates recognition of infiltrative, inflammatory, ischemic and inherited cardiomyopathies . Likewise, the integration of circulating biomarkers, genetic testing and artificial intelligence has enabled increasingly refined phenotypic characterization beyond conventional LVEF-based classification.

Etiological diagnosis directly influences therapeutic decision-making by identifying reversible causes of ventricular dysfunction, guiding disease-specific therapies, improving prognostic stratification and enabling family screening in inherited cardiomyopathies. Conditions such as transthyretin cardiac amyloidosis, inflammatory cardiomyopathies and genetically determined cardiomyopathies illustrate how early recognition may substantially modify clinical outcomes

This review aims to highlight how the etiological diagnosis is reshaping contemporary HF management and the emerging role of multimodality imaging, cardiovascular genetics, biomarkers and artificial intelligence in the transition toward precision cardiovascular medicine.

Keywords: Heart failure; Etiological diagnosis; Cardiomyopathy; Multimodality imaging; Artificial Intelligence and Precision Medicine.

INTRODUCTION

Heart failure (HF) remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide, affecting more than 64 million people and imposing a growing socioeconomic burden due to population ageing, improved survival after myocardial infarction and the increasing prevalence of cardiometabolic diseases [1-5]. Although therapeutic advances have substantially improved outcomes, particularly in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), HF continues to be associated with high rates of hospitalization and mortality [1, 2, 10-16].

Traditionally regarded as the consequence of impaired ventricular pump function, HF is now recognized as a complex clinical syndrome resulting from multiple biological mechanisms, including myocardial injury, inflammation, fibrosis, endothelial dys-

function, metabolic abnormalities and genetic susceptibility [4-9, 46, 60]. Consequently, patients with similar symptoms or left ventricular ejection fraction (LVEF) may exhibit markedly different pathophysiological substrates, prognoses and responses to therapy.

In the 2026 ESC Guidelines for the management of heart failure, some new concepts compared with the 2021 version are introduced. These changes will have impact on some recommendations, specifically concerning guideline-recommended treatment of HF because was changed the classification of HF based on left ventricular ejection fraction (LVEF). Traditionally, HF has been divided into distinct phenotypes based on the measurement of LVEF. In the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, three different HF phenotypes were identified: HFrEF (LVEF ≤ 40%); HF with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF, LVEF 41%-49%); and HFpEF (LVEF ≥ 50%). The rationale behind this classification relates to the inclusion criteria of the trials of therapies that improved outcomes in patients with HF and LVEF ≤ 40%. The HFmrEF phenotype was introduced to focus on patients usually not included in HFrEF trials [1-4, 48, 63].

The 2026 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of heart failure (HF) have introduced a significant taxonomic shift by eliminating the mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) phenotype. Consequently, HF is now categorized into two distinct pathophysiological phenotypes:

– Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): Defined by a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% in the presence of clinical symptoms and/or signs of HF.

– Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Defined by an LVEF ≥ 50% accompanied by symptoms and/or signs of HF. This diagnosis necessitates objective evidence of structural and/or functional cardiac abnormalities indicative of left ventricular (LV) diastolic dysfunction or elevated LV filling pressures, corroborated by elevated natriuretic peptide levels.

From a prognostic and outpatient management perspective, patients initially presenting with HFrEF who subsequently demonstrate an improvement in LVEF exhibit a markedly more favorable clinical trajectory. However, despite this improved prognosis, it is paramount that these individuals are maintained on optimal medical therapy (OMT); treatment de-escalation should be reserved exclusively for highly selected cases. By current criteria, "improved LVEF" is defined as an absolute increase in LVEF of at least 10% from baseline, reaching a threshold of > 40% (frequently returning to normal reference ranges) [63].

While this classification remains fundamental for therapeutic decision-making, LVEF reflects ventricular function rather than disease biology and therefore provides limited information regarding the underlying etiology. This limitation has fostered the development of clinical phenotyping, an approach integrating clinical features, imaging findings, biomarkers and pathophysiological mechanisms to identify biologically homogeneous patient subgroups, particularly in HFpEF [6-9, 43-47].

Etiological diagnosis has consequently become a central component of modern HF management. Identifying the underlying cause of myocardial dysfunction enables recognition of reversible conditions, implementation of disease-specific therapies, refinement of prognostic stratification and identification of patients who may benefit from advanced treatments or genetic screening [3, 16, 17-35, 61]. This paradigm is exemplified by ischemic cardiomyopathy, inflammatory cardiomyopathies, inherited cardiomyopathies and transthyretin cardiac amyloidosis, where targeted diagnostic and therapeutic strategies have significantly improved patient management [17-36, 56].

The widespread availability of multimodality imaging has profoundly transformed etiological assessment. Echocardiography remains the first-line diagnostic tool, whereas cardiovascular magnetic resonance provides comprehensive tissue characterization, and nuclear imaging and positron emission tomography have become indispensable for diagnosing infiltrative and inflammatory cardiomyopa-

thies [19-21, 30-36, 54, 59]. In parallel, advances in cardiovascular genetics, circulating biomarkers and computational medicine have enabled a multidimensional diagnostic approach that integrates structural, functional and molecular information [27-47].

HF management is therefore evolving from a classification primarily based on LVEF toward a precision medicine model focused on disease mechanisms. This review discusses how multimodality imaging, genetics, biomarkers and computational approaches are reshaping the etiological diagnosis of HF, supporting the transition from phenotype-based classification to mechanism-based cardiovascular medicine [20-62].

EVOLUTION OF THE HEART FAILURE PARADIGM: FROM HEMODYNAMIC FAILURE TO PRECISION MEDICINE

The understanding of heart failure (HF) has evolved from a purely hemodynamic disorder to a complex multisystem syndrome, reflecting major advances in cardiovascular science and progressively shifting clinical management toward precision medicine [1-6].

THE HEMODYNAMIC AND NEUROHORMONAL PARADIGMS

Initially, HF was considered the consequence of impaired cardiac pump function, with symptoms attributed to reduced cardiac output and elevated filling pressures. Consequently, treatment focused on improving hemodynamics through diuretics, digitalis and vasodilators [1, 4, 5]. However, this model failed to explain the progressive deterioration observed despite symptomatic improvement.

The neurohormonal revolution of the 1980s and 1990s demonstrated that chronic activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system, although initially compensatory, promotes ventricular remodeling, fibrosis and progressive myocardial dysfunction [1, 2, 4, 5]. This paradigm led to therapies targeting neurohormonal activation – including angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, angiotensin receptor–neprilysin inhibitors and sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors – which significantly improved survival in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [1, 2, 10-16]. Nevertheless, heterogeneous clinical outcomes among patients receiving similar therapies highlighted the biological complexity of HF beyond neurohormonal activation [6-9].

HEART FAILURE AS A MULTISYSTEM SYNDROME

Current evidence recognizes HF as the final manifestation of interacting cardiovascular, inflammatory, metabolic, renal and neurohormonal pathways rather than an isolated myocardial disease. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, mitochondrial abnormalities, immune activation and myocardial fibrosis contribute to disease progression independently of left ventricular systolic function [6, 8, 9, 20-30, 46, 53, 55, 60]. Coronary microvascular dysfunction has also emerged as a key mechanism, particularly in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [6-9]. Consequently, HF is now viewed as a syndrome in which different biological processes converge toward similar clinical manifestations despite distinct underlying mechanisms [1-6].

BEYOND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Left ventricular ejection fraction (LVEF) remains the cornerstone of HF classification and current guidelines distinguish Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [63]. However, LVEF represents ventricular performance rather than disease biology. Patients with similar LVEF may have markedly different myocardial substrates, molecular mechanisms and prognosis, whereas distinct diseases may produce comparable reductions in systolic function [3, 6, 20-30].

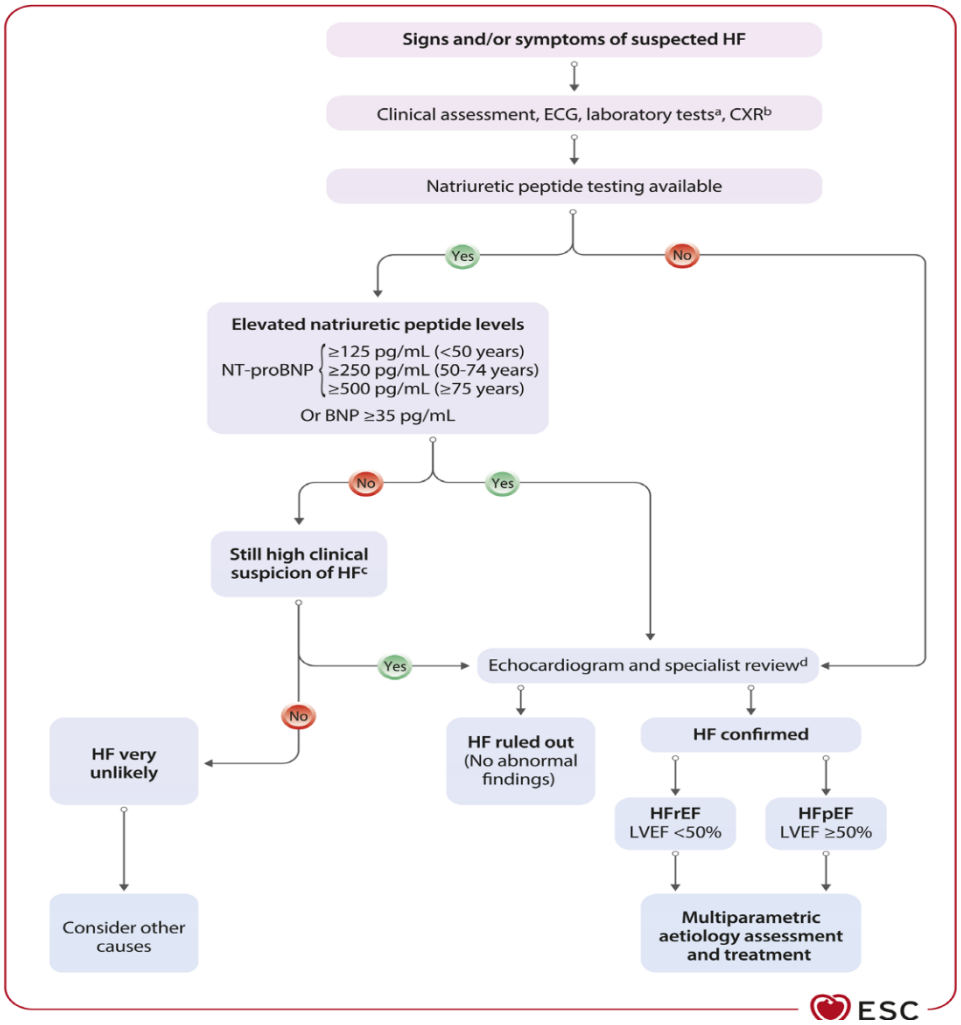
This limitation is particularly evident in

HFpEF, now recognized as a heterogeneous syndrome comprising cardiometabolic, hypertensive, infiltrative, inflammatory and atrial phenotypes, explaining the variable response to conventional HF therapies [6-16, 49, 51, 52].

Recognition of HF heterogeneity has shifted clinical evaluation toward identifying the underlying disease mechanism. Modern etiological assessment integrates clinical evaluation, multimodality imaging, biomarkers and genetic testing to establish the cause of myocardial dysfunction [20-47]. This strategy has direct therapeutic implications, including coronary revascularization in ischemic cardiomyopathy [17-19, 36], immunosuppressive therapy for selected inflammatory cardiomyopathies [22-24], disease-modifying treatment for transthyretin cardiac amyloidosis [30-35] and genetic-guided risk stratification for inherited cardiomyopathies [27-29, 56, 61]. Thus, prognosis increasingly depends on the underlying etiology rather than LVEF alone, supporting the transition from phenotype-based classification to mechanism-based precision medicine [3, 20-62].

Figure 1

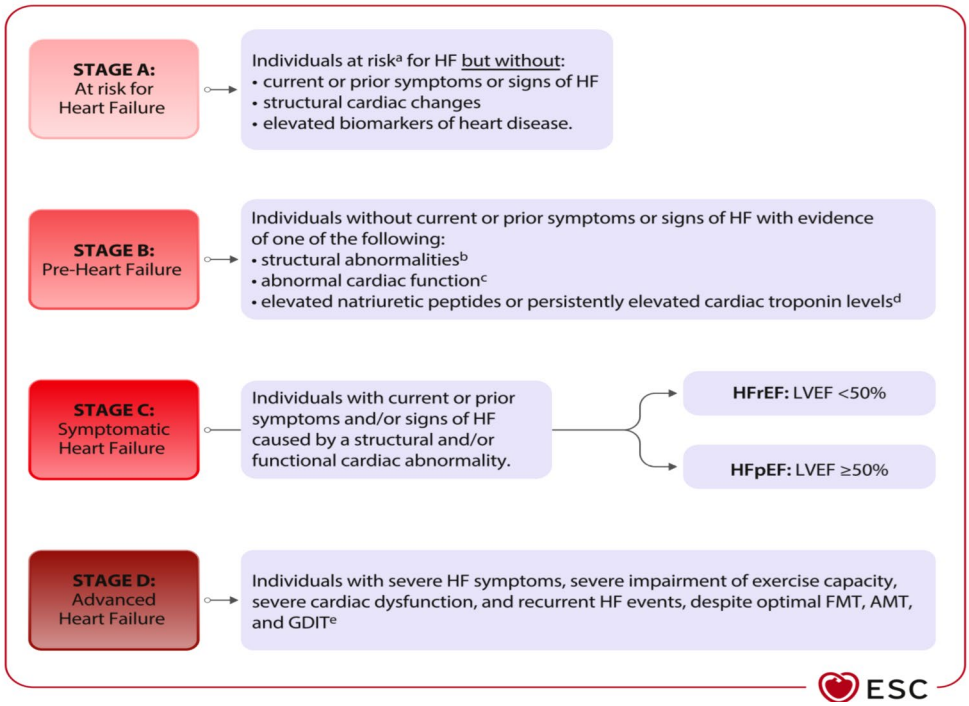
2026 ESC Guidelines for the management of heart failure (European Heart Journal; 2026 – DOI: 10.1093/eurheartj/ehag100.



HEART FAILURE PHENOTYPES: BEYOND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Figure 2

2026 ESC Guidelines for the management of heart failure (European Heart Journal; 2026 – DOI: 10.1093/eurheartj/ehag100.



HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

The diagnosis of HFrEF requires the following criteria:

1. Presence of current or prior symptoms and/or signs of HF
2. LVEF < 50%.

Elevated natriuretic peptides strongly support the diagnosis of HFrEF in the presence of symptoms, and may aid in thediagnostic pathway, especially if echocardiography is not readily available. However, many factors may cause false positive or false negative results, which should be considered when evaluating natriuretic peptide. LVEF is a continuous measure and may differ between methods used as well as sex. For this reason, a precise value is only given as guidance. Aetiology assessment is important, as it may result in finding potential treatable and/or reversible causes [63].

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), defined by an LVEF ≤40%, remains the HF phenotype supported by the strongest evidence for guideline-directed medical therapy, including renin-angiotensin system inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors and, when indicated, device therapy [1-4, 10-16, 50]. Despite these advances, HFrEF encompasses a broad spectrum of etiologies, including ischemic heart disease, dilated and genetic cardiomyo-

pathies, myocarditis, chemotherapy-related cardiotoxicity, infiltrative disorders and valvular disease [17-36]. Although these conditions share impaired systolic function and receive similar foundational therapies, prognosis and disease-specific management differ substantially, highlighting that HFrEF represents a functional phenotype rather than a definitive diagnosis.

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

The diagnosis of HFpEF is more challenging and should start with the assessment of pre-test probability. Several clinical factors may contribute to or be associated with HFpEF.

The following criteria must all be present for the diagnosis of HFpEF:

1. Presence of current or prior symptoms and/or signs of HF.
2. LVEF ≥ 50% (requires that LVEF has not previously been < 50%).
3. Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures supported by raised natriuretic peptides [63].

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) currently accounts for more than half of HF cases and represents the most heterogeneous HF phenotype [5, 6]. Rather than reflecting isolated diastolic dysfunction, HFpEF results from the interaction of myocardial fibrosis, coronary microvascular dysfunction, endothelial dysfunction, systemic inflammation, metabolic abnormalities, ventricular-arterial uncoupling and skeletal muscle impairment [6-9, 46, 60]. This biological diversity largely explains the limited success of previous therapeutic trials, which frequently enrolled patients with preserved LVEF but markedly different underlying disease mechanisms [12-16, 49, 51, 52].

HEART FAILURE WITH IMPROVED EJECTION FRACTION

The current definition of improved LVEF requires an increase of at least 10% in LVEF (absolute) and must be at least above 40% (often normal). However, improvement in LVEF reflects reverse remodeling rather than complete myocardial recovery, as residual fibrosis, persistent molecular abnormalities and ongoing arrhythmic risk may remain. Accordingly, continuation of guideline-directed medical therapy is generally recommended despite recovery of systolic function [1, 2,4, 25, 26, 50, 63].

FROM LVEF CLASSIFICATION TO BIOLOGICAL PHENOTYPING

Although LVEF remains the cornerstone of HF classification, it fails to capture the biological heterogeneity underlying the syndrome. This limitation is particularly evident in HFpEF, where cluster analyses and machine-learning approaches have identified reproducible cardiometabolic, hypertensive, infiltrative, ischemic, atrial and pulmonary vascular phenotypes, each characterized by distinct clinical, imaging and biomarker profiles with different therapeutic implications [6-9, 43-47]. Cardiometabolic disease and transthyretin cardiac amyloidosis have emerged as particularly relevant phenotypes because of their prevalence and the availability of targeted therapies [30-35, 49]. These findings reinforce the concept that LVEF should represent the starting point of diagnostic evaluation, whereas etiological characterization defines the biological mechanism responsible for myocardial dysfunction and forms the basis of precision medicine [3, 20-62].

WHY ETIOLOGICAL DIAGNOSIS MATTERS: FROM HEART FAILURE SYNDROME TO DISEASE-SPECIFIC MANAGEMENT

Contemporary HF management has shifted from simply recognizing the syndrome to identifying the specific myocardial disease responsible for its development [1-4]. HF should be regarded as the final clinical manifestation of multiple cardiovascular disorders

rather than a disease itself, since similar clinical presentations may arise from profoundly different biological mechanisms associated with distinct prognostic and therapeutic implications [3-9].

Etiological diagnosis has therefore become an essential component of HF evaluation, guiding prognosis, treatment selection, arrhythmic risk assessment, device implantation, referral for advanced therapies and family screening [1, 3, 4, 17, 27-35, 61]. While LVEF quantifies ventricular systolic dysfunction, it does not explain why myocardial dysfunction developed. Functional classification and etiological diagnosis are therefore complementary rather than interchangeable [1-4, 6].

This principle is exemplified by the wide range of diseases underlying both HFrEF and HFpEF. Ischemic, inflammatory, genetic, infiltrative, toxic and valvular cardiomyopathies may present with similar ventricular dysfunction but require different diagnostic pathways, disease-specific therapies and long-term follow-up [6-9, 17-38]. Transthyretin cardiac amyloidosis illustrates the clinical impact of this approach, as advances in bone scintigraphy, cardiovascular magnetic resonance and disease-modifying therapies have made early diagnosis essential for improving outcomes [30-35].

Inherited cardiomyopathies provide another paradigm of precision medicine. Identification of pathogenic variants involving genes such as LMNA, FLNC and desmosomal proteins refines arrhythmic risk stratification, may justify implantable cardioverter-defibrillator implantation independently of LVEF and enables cascade screening of family members [27-3, 29, 45, 46, 47, 56]. Likewise, inflammatory cardiomyopathies require accurate etiological characterization because immune-mediated and viral forms often demand fundamentally different therapeutic strategies [22-24, 34].

Etiological assessment also remains crucial in ischemic HF, where myocardial viability, ischemic burden and scar distribution guide coronary revascularization, and in chemotherapy-related cardiotoxicity, where multidisciplinary management is essential to balance oncological efficacy and cardiovascular protection [17-20, 34, 36].

Beyond treatment selection, etiology significantly influences prognosis. Myocardial fibrosis, tissue characterization by cardiovascular magnetic resonance, active inflammation and specific genetic variants frequently predict ventricular arrhythmias, progressive HF and sudden cardiac death more accurately than LVEF alone [20-29, 55]. Moreover, recognition of reversible causes – including tachycardia-induced, toxic, endocrine and inflammatory cardiomyopathies – may allow substantial recovery, whereas infiltrative and inherited diseases require early diagnosis before irreversible myocardial damage develops [4, 22-35].

The integration of multimodality imaging, biomarkers, genetics and molecular profiling has therefore established a multidimensional diagnostic strategy that complements conventional clinical evaluation and supports individualized therapeutic decisions [20-47]. Consequently, modern HF management is progressively evolving from syndrome recognition toward mechanism-based diagnosis, with etiological characterization representing the cornerstone of precision cardiovascular medicine [3, 20-62].

MAJOR ETIOLOGIES OF HEART FAILURE: WHY ETIOLOGICAL RECOGNITION CHANGES CLINICAL MANAGEMENT

Heart failure (HF) is the final clinical manifestation of a broad spectrum of myocardial diseases characterized by distinct pathophysiological mechanisms, natural histories and therapeutic implications. Although classification based on left ventricular ejection fraction (LVEF) remains essential for guiding guideline-directed medical therapy, it provides limited information regarding the biological substrate responsible for ventricular dysfunction. Consequently, contemporary HF management increasingly requires systematic etiological investigation, as identifying the underlying disease directly influences prognosis, therapeutic strategy, timing of advanced interventions and, in selected conditions, family screening [1-4, 20-62].

Figure 3

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021 – DOI: 10.1093/eurheart/ehab368.

Causes of heart failure, common modes of presentation and specific investigations (1)

ESC

Cause	Examples of presentations	Specific investigations
CAD	Myocardial infarction Angina or "angina-equivalent" Arrhythmias	Invasive coronary angiography CT-coronary angiogram Imaging stress tests (echo, nuclear, CMR)
Hypertension	Heart failure with preserved systolic function Malignant hypertension/acute pulmonary oedema	24 h ambulatory BP Plasma metanephrines, renal artery imaging Renin and aldosterone
Valve disease	Primary valve disease e.g. aortic stenosis Secondary valve disease e.g. functional regurgitation Congenital valve disease	Echo – transoesophageal/stress
Arrhythmias	Atrial tachyarrhythmias Ventricular arrhythmias	Ambulatory ECG recording Electrophysiology study, if indicated
CMPs	All Dilated Hypertrophic Restrictive ARVC Peripartum Takotsubo syndrome Toxins: alcohol, cocaine, iron, copper	CMR, genetic testing Right and left heart catheterization CMR, angiography Trace elements, toxicology, LFTs, GGT

ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BP = blood pressure; CAD= coronary artery disease; CMP = cardiomyopathy; CMR= cardiac magnetic resonance; ECG = electrocardiogram; GGT= gamma-glutamyl transferase; LFT = liver function test.

©ESC

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab368)

Figure 4

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021 – DOI: 10.1093/eurheart/ehab368.

Causes of heart failure, common modes of presentation and specific investigations (2)

ESC

Cause	Examples of presentations	Specific investigations
Congenital heart disease	Congenitally corrected/repaired transposition of great arteries Shunt lesions Repaired tetralogy of Fallot Ebstein's anomaly	CMR
Infective	Viral myocarditis Chagas disease HIV Lyme disease	CMR, EMB Serology
Drug-induced	Anthracyclines Trastuzumab VEGF inhibitors Immune Check Point Inhibitors Proteasome inhibitors RAF+MEK inhibitors	
Infiltrative	Amyloid Sarcoidosis Neoplastic	Serum electrophoresis and serum free light chains, Bence Jones protein, Bone scintigraphy, CMR, CT-PET, EMB Serum ACE, CMR, FDG-PET, chest CT, EMB CMR, EMB

ACE = angiotensin-converting enzyme; CMR= cardiac magnetic resonance; CK = creatinine kinase; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; Echo = echocardiography; EMB = endomyocardial biopsy; FDG = fluorodeoxyglucose; HIV = human immunodeficiency virus; h = hour; MEK =mitogen-activated protein kinase; PET = positron emission tomography; VEGF = vascular endothelial growth factor

©ESC

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab368)

ISCHEMIC HEART DISEASE

Ischemic heart disease remains the leading cause of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in industrialized countries, accounting for nearly two-thirds of systolic HF cases [17-19, 36]. Beyond establishing the presence of coronary artery disease, etiological assessment aims to determine whether viable myocardium or inducible ischemia persists, since selected patients may benefit from coronary revascularization [17-19, 36]. This evaluation combines coronary angiography or coronary computed tomography angiography with stress imaging and cardiovascular magnetic resonance (CMR) [20, 21, 54]. CMR, through late gadolinium enhancement (LGE), distinguishes ischemic from non-ischemic injury, quantifies myocardial scar and provides prognostic information regarding reverse remodeling and ventricular arrhythmias [20, 21, 55].

DILATED CARDIOMYOPATHY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is characterized by left ventricular dilatation and systolic dysfunction not explained by abnormal loading conditions or significant coronary artery disease [3, 27]. Advances in molecular genetics have shown that approximately 30–40% of apparently idiopathic DCM has a genetic basis [3, 27-29, 45, 46, 47]. Identification of pathogenic variants involving LMNA, FLNC, DSP, RBM20, PLN and TTN refines prognostic stratification by identifying patients at increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death who may benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy despite only moderate systolic dysfunction [3, 27-29, 45-47, 56].

CMR complements genetic evaluation by identifying replacement fibrosis through LGE and diffuse interstitial fibrosis with quantitative mapping techniques. Mid-wall fibrosis is strongly associated with ventricular arrhythmias, HF progression and mortality [20, 25, 26, 54, 55, 59]. Furthermore, recognition of inherited DCM enables cascade screening of first-degree relatives, allowing earlier diagnosis and preventive management [3, 27, 45, 46, 47].

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (HCM)

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is defined by an increase in left ventricular wall thickness (≥ 15 mm in adults, or ≥ 13 mm in first-degree relatives) that cannot be explained solely by abnormal loading conditions. It is the most common inherited cardiomyopathy and is predominantly caused by pathogenic variants in sarcomeric genes, particularly MYH7 and MYBPC3 [3]. The clinical phenotype ranges from asymptomatic individuals to patients with severe heart failure, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death. Obstructive and non-obstructive forms are recognized. Echocardiography remains the cornerstone of diagnosis, while CMR provides superior characterization of myocardial hypertrophy and replacement fibrosis through late gadolinium enhancement (LGE), contributing significantly to prognostic assessment.

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (ACM)

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is an inherited myocardial disease characterized by progressive fibro-fatty replacement of the myocardium, predisposing patients to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Although originally described as a disease predominantly affecting the right ventricle (ARVC), current ESC guidelines recognize right-dominant, left-dominant, and biventricular phenotypes. Mutations involving desmosomal genes, including PKP2, DSP, DSG2, DSC2, and JUP, account for most inherited cases. Diagnosis relies on an integrated evaluation of electrocardiographic findings, arrhythmic burden, multimodality imaging, CMR, and genetic testing according to the Padua Criteria. Accurate arrhythmic risk stratification is essential for guiding implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation.

RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY (RCM)

Restrictive cardiomyopathy (RCM) is characterized

by impaired ventricular filling resulting from increased myocardial stiffness, while ventricular size is usually normal and systolic function is initially preserved. Severe biatrial enlargement and advanced diastolic dysfunction are typical features. The phenotype may result from infiltrative, storage, inflammatory, or genetic disorders, including cardiac amyloidosis, Fabry disease, hemochromatosis, and endomyocardial fibrosis [3]. Contemporary diagnostic evaluation integrates echocardiography, CMR, nuclear imaging, laboratory testing, and genetic analysis to identify potentially treatable causes. Etiological diagnosis has become increasingly important given the availability of disease-modifying therapies for several infiltrative cardiomyopathies.

NON-DILATED LEFT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY (NDLVC)

Non-dilated left ventricular cardiomyopathy (NDLVC) is a recently recognized phenotype introduced in the ESC classification. It is characterized by a non-dilated left ventricle showing structural or functional myocardial abnormalities, including mild systolic dysfunction, regional wall motion abnormalities, extensive non-ischemic fibrosis, or ventricular arrhythmias. This phenotype is frequently associated with pathogenic variants in genes such as LMNA, FLNC, DSP, DES, and PLN. CMR plays a pivotal diagnostic role by identifying non-ischemic patterns of LGE, often located in the subepicardial or mid-wall layers [3]. Despite relatively preserved left ventricular ejection fraction, these patients may carry a disproportionately high risk of malignant ventricular arrhythmias, highlighting the importance of individualized risk assessment.

LEFT VENTRICULAR HYPERTRABECULATION/NON-COMPACTION (LVHT/LVNC)

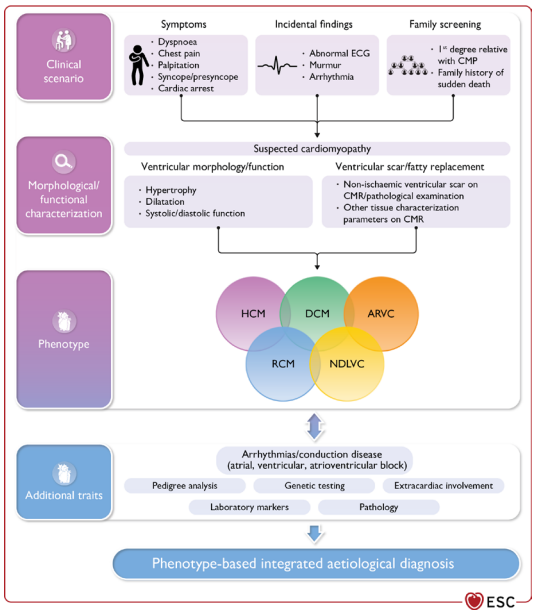
Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction (LVHT/LVNC) is characterized by excessive trabeculations and deep intertrabecular recesses. The latest ESC guidelines emphasize that LVNC should primarily be regarded as a morphological phenotype rather than a distinct cardiomyopathy, as similar anatomical features may be observed in healthy individuals, athletes, pregnant women, or patients with other inherited cardiomyopathies. Consequently, diagnosis should not rely solely on imaging criteria but should incorporate ventricular function, clinical presentation, family history, arrhythmic manifestations, and genetic findings to avoid overdiagnosis [3].

MIXED AND OVERLAPPING PHENOTYPES

The ESC guidelines acknowledge that many disease-causing genetic variants may produce overlapping phenotypes rather than a single cardiomyopathy subtype. Mutations involving genes such as DSP, FLNC, LMNA, and DES may present with features of dilated, arrhythmogenic, and non-dilated cardiomyopathy within the same individual or family. Accordingly, the contemporary ESC classification emphasizes an integrated phenotype–-genotype approach rather than a purely morphological classification, recognizing the dynamic and heterogeneous nature of inherited myocardial diseases.

Figure 5

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. European Heart Journal 2023 – DOI: 10.1093/eurheart/ehad194.





2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies
(European Heart Journal; 2023 – doi:10.1093/eurheartj/ehad 194)

CARDIAC SARCOIDOSIS AND OTHER INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHIES

Cardiac sarcoidosis highlights the importance of etiological diagnosis despite its relatively low prevalence [33, 36, 37]. CMR identifies myocardial fibrosis, whereas ^18F-FDG positron emission tomography detects active inflammation, enabling appropriate selection of patients for immunosuppressive therapy [20, 33, 36, 37]. Similar principles apply to eosinophilic myocarditis, giant-cell myocarditis and autoimmune inflammatory cardiomyopathies, which often require disease-specific management [22-24, 36].

MYOCARDITIS

Myocarditis encompasses inflammatory myocardial diseases caused by infectious, autoimmune, toxic and immune-mediated mechanisms [22-24, 34]. Because clinical presentation ranges from mild symptoms to fulminant HF and malignant arrhythmias, etiological characterization is essential. CMR, using the updated Lake Louise Criteria with T1 and T2 mapping, has become the cornerstone of non-invasive diagnosis [20-22]. Nevertheless, endomyocardial biopsy remains the reference standard in selected patients, allowing differentiation between virus-positive and virus-negative myocarditis and guiding immunosuppressive treatment when appropriate [22-24]. Persistent inflammation or fibrosis also influences prognosis and follow-up [20-24].

CARDIAC AMYLOIDOSIS

Cardiac amyloidosis is one of the clearest examples of precision medicine in HF [30-35]. Increased awareness, multimodality imaging and disease-modifying therapies have transformed this previously underdiagnosed disease into a key differential diagnosis, particularly in patients with HF and preserved or mildly reduced LVEF [30-35]. Differentiating AL amyloidosis from trans-

thyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR) is essential because prognosis and treatment differ substantially. Clinical red flags include bilateral carpal tunnel syndrome, autonomic neuropathy, lumbar spinal stenosis, spontaneous tendon rupture, unexplained ventricular hypertrophy and ECG-echocardiographic discordance [30-35]. Echocardiography, CMR and bone scintigraphy provide complementary information, while technetium-labelled bone scintigraphy enables highly specific non-invasive diagnosis of ATTR after exclusion of monoclonal gammopathy [20, 30-35, 54]. Disease-modifying therapies, including tafamidis and novel transthyretin stabilizers or gene-silencing agents, have significantly improved outcomes [16, 32, 35].

CARDIOTOXICITY AND EMERGING ETIOLOGIES

The growing field of cardio-oncology has increased the prevalence of HF secondary to cancer therapies, including anthracyclines, HER2-targeted agents, proteasome inhibitors and immune checkpoint inhibitors [34, 39, 40]. Since these therapies produce myocardial injury through different mechanisms, etiological diagnosis is fundamental. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis deserves particular attention because of its fulminant presentation and high mortality; early diagnosis using multimodality imaging, biomarkers and endomyocardial biopsy enables prompt immunosuppressive therapy and improves clinical outcomes [39, 40].

Collectively, these conditions demonstrate that HF should be regarded not as a final diagnosis but as the common clinical expression of multiple myocardial diseases. Patients with similar symptoms or ventricular dysfunction may require fundamentally different diagnostic pathways, treatments and follow-up according to the underlying etiology. Etiological diagnosis therefore represents the essential bridge between syndrome recognition and precision cardiovascular medicine, enabling individualized management beyond conventional LVEF-based classification [3, 20-62].

Figure 6

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021 – DOI: 10.1093/eurheart/ehab368.

Causes of heart failure, common modes of presentation and specific investigations (3)

ESC

Cause	Examples of presentations	Specific investigations
Storage disorders	Haemochromatosis Fabry disease Glycogen storage diseases	Iron studies, genetics, CMR (T2* imaging), EMB α-galactosidase A, genetics, CMR (T1 mapping)
Endomyocardial disease	Radiotherapy Endomyocardial fibrosis/eosinophilia Carcinoid	CMR EMB 24 h urine 5-HIAA
Pericardial disease	Calcification Infiltrative	Chest CT, CMR, Right and Left heart catheterisation
Metabolic	Endocrine disease Nutritional disease (thiamine, Vitamin B1 and selenium deficiencies) Autoimmune disease	TFTs, plasma metanephrines, renin & aldosterone, cortisol Specific plasma nutrients ANA, ANCA, rheumatology review
Neuromuscular disease	Friedreich's ataxia Muscular dystrophy	Nerve conduction studies, electromyogram, genetics CK, electromyogram, genetics

5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid; ANA = anti-nuclear antibody; ANCA = anti-nuclear cytoplasmic antibody; CK = creatinine kinase; CMR = cardiac magnetic resonance; CT = computed tomography; EMB = endomyocardial biopsy TFT = thyroid function test.

©ESC

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab368)

MULTIMODALITY IMAGING IN THE ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF HEART FAILURE

The evolution of cardiovascular imaging has profoundly reshaped the diagnostic approach to heart failure (HF). While conventional imaging primarily confirmed ventricular dysfunction, contemporary multimodality imaging has become essential for identifying the myocardial disease underlying HF. Modern imaging provides comprehensive assessment of myocardial structure, function, tissue composition, inflammation, perfusion and metabolism, thereby supporting etiological diagnosis, risk stratification and therapeutic decision-making [1, 20-37, 54, 59].

Current guidelines recommend a stepwise multimodality strategy in which each imaging technique provides complementary information according to the clinical scenario and suspected etiology. Rather than representing competing modalities, echocardiography, cardiovascular magnetic resonance (CMR), cardiac computed tomography (CT) and nuclear imaging collectively constitute the imaging foundation of precision medicine in HF [1, 20, 21, 54].

ECHOCARDIOGRAPHY: THE FIRST-LINE IMAGING MODALITY

Transthoracic echocardiography remains the first-line examination because of its availability, safety and comprehensive evaluation of cardiac anatomy and function [1, 20, 54]. In addition to measuring left ventricular ejection fraction (LVEF), echocardiography assesses ventricular geometry, chamber dimensions, wall thickness, regional wall motion, diastolic function, right ventricular performance, pulmonary pressures and valvular abnormalities, frequently providing the first clues to the underlying etiology.

Characteristic echocardiographic patterns may suggest specific diseases, including regional wall motion abnormalities in ischemic cardiomyopathy, restrictive physiology with increased wall thickness and biatrial enlargement in cardiac amyloidosis, marked ventricular dilatation with functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy, and predominant right ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy or pulmonary vascular disease [17-21, 25-35, 56].

Speckle-tracking echocardiography has further improved diagnostic performance. Global longitudinal strain (GLS) detects subclinical systolic dysfunction before LVEF declines and provides disease-specific deformation patterns, including the relative apical sparing characteristic of cardiac amyloidosis and early abnormalities associated with chemotherapy-induced cardiotoxicity and inherited cardiomyopathies [20, 30-35, 39, 40, 54]. Nevertheless, echocardiography mainly serves as the initial phenotyping tool, while definitive etiological diagnosis often requires advanced tissue characterization [20, 54].

CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE

CMR has become the reference standard for myocardial tissue characterization, combining accurate assessment of ventricular morphology and function with unique characterization of myocardial tissue [20, 21, 54, 59]. Late gadolinium enhancement (LGE) identifies replacement fibrosis and myocardial scar while demonstrating disease-specific enhancement patterns that distinguish ischemic injury, dilated cardiomyopathy, myocarditis and infiltrative diseases such as cardiac amyloidosis [17-35].

Quantitative techniques including native T1 mapping, T2 mapping and extracellular volume (ECV) quantification further improve detection of diffuse fibrosis, edema and infiltrative disease, even before focal scar becomes evident [20, 21, 54, 59]. Beyond diagnosis, CMR has become an important prognostic tool, as the presence and extent of myocardial fibrosis predict ventricular arrhythmias, HF progression and sudden cardiac death, influencing decisions regarding implantable cardioverter-defibrillators, advanced therapies and long-term follow-up [20, 25, 26, 55, 56].

CARDIAC COMPUTED TOMOGRAPHY

Cardiac CT plays an increasingly important role in HF evaluation. Coronary CT angiography reliably

excludes obstructive coronary artery disease in patients with low-to-intermediate pre-test probability, while newer techniques permit assessment of myocardial extracellular volume, diffuse fibrosis and structural heart disease, particularly when CMR is contraindicated [17-20, 54].

NUCLEAR IMAGING

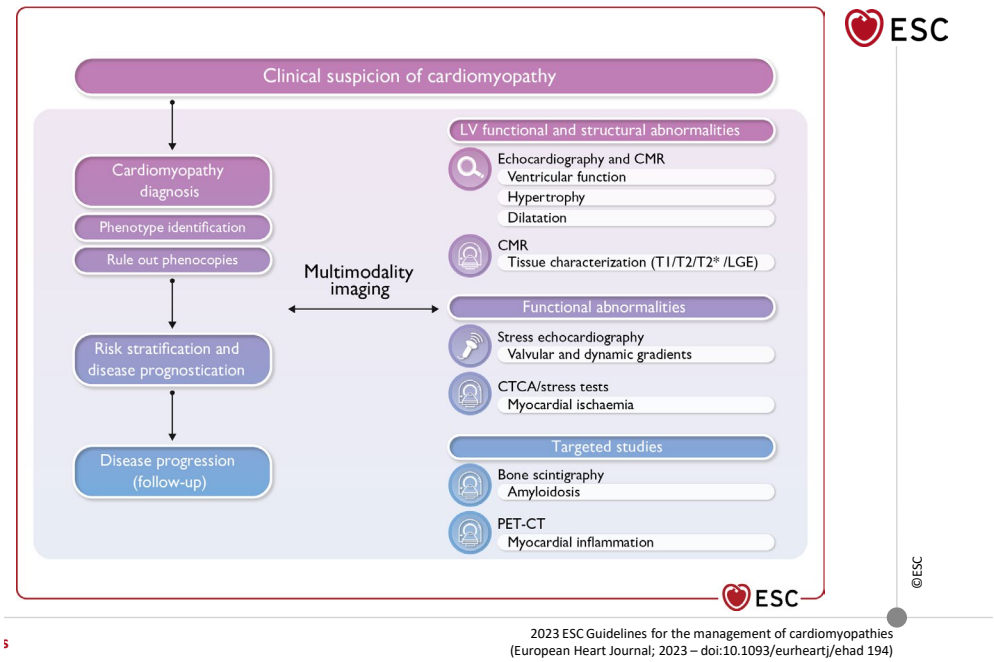
Nuclear imaging has revolutionized the diagnosis of selected cardiomyopathies by providing functional and molecular information unavailable with conventional imaging [30-37]. Bone scintigraphy with technetium-labelled tracers enables highly specific non-invasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis after exclusion of monoclonal gammopathy [31-33]. Similarly, ^18F-FDG positron emission tomography identifies active myocardial inflammation in cardiac sarcoidosis and other inflammatory cardiomyopathies, facilitating immunosuppressive treatment and monitoring disease activity [33, 36, 37].

INTEGRATING IMAGING MODALITIES

No single imaging technique is sufficient to establish the etiological diagnosis of every HF patient. Contemporary evaluation therefore relies on sequential integration of complementary information: echocardiography defines the HF phenotype, CMR characterizes myocardial tissue, cardiac CT evaluates coronary anatomy and structural abnormalities, and nuclear imaging identifies infiltrative and inflammatory diseases [1, 20-37, 54]. This multimodality approach has transformed imaging from a confirmatory investigation into a cornerstone of precision medicine, although integration with biomarkers and genetics remains essential for complete biological characterization [3, 20-62].

Figure 7

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. European Heart Journal 2023 – DOI: 10.1093/eurheart/ehad194.



BIOMARKERS AND CARDIOVASCULAR GENETICS: EXPANDING THE BIOLOGICAL DIMENSION OF ETIOLOGICAL DIAGNOSIS

Although imaging has revolutionized structural characterization of HF, circulating biomarkers and cardiovascular genetics provide complementary information regarding myocardial injury, fibrosis, inflammation, neurohormonal activation and inherited susceptibility, further refining etiological diagnosis [27-47].

CIRCULATING BIOMARKERS

BNP and NT-proBNP remain the cornerstone biomarkers for HF diagnosis, severity assessment and prognostic stratification [1, 41]. Cardiac troponins identify ongoing myocardial injury and predict adverse remodeling and mortality [41, 42]. Emerging biomarkers, including soluble ST2, galectin-3 and growth differentiation factor-15 (GDF-15), reflect myocardial stress, fibrosis, inflammation and systemic disease burden, contributing to biological phenotyping despite lacking etiological specificity [41-44]. Novel technologies such as circulating microRNAs, extracellular vesicles, proteomics and metabolomics are expected to further expand precision medicine [44, 45, 46, 47].

CARDIOVASCULAR GENETICS

Genetic discoveries have fundamentally transformed the classification of inherited cardiomyopathies, with approximately 40% of dilated cardiomyopathies now recognized as genetically determined [27-29]. Identification of pathogenic variants in genes including LMNA, FLNC, DSP, RBM20 and PLN not only confirms diagnosis but also refines arrhythmic risk stratification and may influence implantable cardioverter-defibrillator implantation independently of LVEF [3, 27-29, 45-47, 56]. Genetic testing also enables cascade screening of relatives, facilitating early diagnosis and preventive follow-up before structural disease develops [3, 27, 45-47]. These concepts have been incorporated into the 2023 ESC Cardiomyopathy Guidelines, which advocate earlier integration of genetics within the diagnostic pathway [3].

The future of HF diagnosis lies in combining complementary diagnostic modalities rather than relying on any single investigation. Imaging defines cardiac phenotype and tissue characteristics, biomarkers identify active biological processes, and genetics reveals inherited susceptibility and disease mechanisms [20-29, 41-47, 54]. Together, they provide a multidimensional understanding of myocardial disease and establish the biological basis for individualized management. Emerging artificial intelligence (AI) and high-throughput molecular technologies are expected to further enhance this integrated precision medicine approach [43-47, 57-62].

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND PRECISION MEDICINE: THE NEXT FRONTIER

The increasing complexity of HF evaluation has generated an unprecedented amount of clinical, imaging, biomarker and genetic data. Artificial intelligence (AI) has emerged as a decision-support tool capable of integrating these multidimensional datasets into clinically meaningful etiological profiles, facilitating the transition from syndrome-based management to precision cardiovascular medicine [43-47, 57-62].

Unlike traditional statistical models, machine-learning algorithms identify complex, non-linear relationships and previously unrecognized patient subgroups. Their most important application has been the characterization of HFpEF, confirming that this syndrome consists of multiple biologically distinct phenotypes rather than a single disease entity [6-9, 43-47].

AI is also transforming cardiovascular imaging through automated analysis of echocardiography and CMR, improving quantification of ventricular function, myocardial deformation and tissue characterization while reducing interobserver variability [20, 43-47, 54]. Radiomics further expands diagnostic capability by extracting imaging features associated

with inflammation, fibrosis and infiltrative disease that are not detectable by visual assessment [43-47, 59].

Future precision medicine will increasingly integrate imaging with genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic information. Machine-learning approaches are expected to improve genotype–phenotype correlations, facilitate interpretation of variants of uncertain significance and optimize patient selection for genetic testing [27-29, 41-47, 57-62]. Nevertheless, successful implementation requires robust external validation, transparency, mitigation of algorithmic bias and careful attention to ethical and privacy issues [46, 57-62].

AI should therefore be regarded as an adjunct to, rather than a replacement for, clinical expertise. By integrating multimodality imaging, biomarkers, genetics and clinical information into unified diagnostic models, AI could become the natural evolution of contemporary etiological assessment and the foundation of future precision medicine in HF [20-62].

FUTURE PERSPECTIVES: TOWARD A MECHANISM-BASED CLASSIFICATION OF HEART FAILURE

The remarkable advances in cardiovascular imaging, molecular biology, genetics and computational medicine have profoundly expanded the diagnostic armamentarium available for patients with HF [20-62]. Nevertheless, current clinical practice remains largely anchored to a classification system based on left ventricular ejection fraction (LVEF), which provides only a limited representation of the biological complexity underlying myocardial dysfunction [1-4].

The next decade will likely witness a progressive transition from phenotype-based classification toward a mechanism-oriented framework in which etiological diagnosis becomes the principal determinant of patient stratification and individualized therapy [3, 20-62].

One of the most promising developments is the integration of **multi-omics technologies** into cardiovascular medicine [46, 57-62]. Genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and epigenomics are expected to provide a much more comprehensive characterization of myocardial disease than conventional approaches.

Single-cell and spatial transcriptomics are opening unprecedented opportunities to investigate myocardial biology at cellular resolution [46, 57-62]. These techniques have already revealed previously unrecognized mechanisms of immune activation, extracellular matrix remodeling and intercellular communication.

Precision cardiovascular genetics will continue to evolve beyond single-gene testing toward comprehensive genomic risk assessment integrating rare pathogenic variants, polygenic risk scores and modifier genes [3, 27-29, 45-47].

Cardiovascular imaging will continue its transition from structural assessment toward biological characterization through quantitative mapping, molecular imaging and radiomics [20, 21, 54, 59].

Artificial intelligence will likely become the principal catalyst enabling this transition by integrating clinical history, laboratory data, electrocardiography, multimodality imaging, genomics and longitudinal electronic health records into individualized predictive models [43-47, 57-62].

Digital phenotyping, wearable technologies and implantable monitoring systems may further redefine HF as a continuously evolving biological profile rather than a static diagnosis [46, 57-62].

Digital twins represent another emerging frontier capable of simulating disease progression and predicting therapeutic response before treatment initiation [46, 57-62].

Future international guidelines are expected to integrate clinical assessment, multimodality imaging, biomarkers, genetics and computational analysis within unified precision medicine algorithms [1, 3, 20-62].

Finally, although left ventricular ejection fraction will undoubtedly remain an essential descriptor of ventricular performance, it is increasingly unlikely to remain the principal determinant of disease classification. Instead, integration of clinical phenotype, multimodality imaging, molecular biomarkers, cardiovascular genetics and artificial intelligence is expected to redefine HF according to the biological mechanisms responsible for myocardial dysfunction [3, 20-62].

CONCLUSIONS

Heart failure (HF) continues to represent a major global health challenge despite substantial progress in pharmacological therapy, device-based interventions and multidisciplinary management. Over the past decades, the conceptual framework of HF has evolved considerably, moving from a syndrome interpreted primarily through hemodynamic abnormalities to one driven by neurohormonal activation, and ultimately to the current view of HF as a biologically heterogeneous condition. This evolution has highlighted the limitations of traditional classifications and supports a transition from descriptive phenotypes toward a deeper understanding of disease mechanisms.

A central message of this review is that left ventricular ejection fraction (LVEF), although fundamental for diagnosis, risk stratification and therapeutic decisions, cannot fully capture the complexity of HF. Similar values of LVEF may conceal markedly different pathological substrates, while diverse myocardial diseases may converge into the same clinical phenotype. Therefore, classification based exclusively on ventricular function provides an incomplete representation of the disease and should always be complemented by a systematic search for its underlying cause.

In this context, etiological diagnosis has become the cornerstone of contemporary HF management. Defining the specific myocardial disease is essential not only for refining prognosis but also for selecting targeted therapies, guiding the use of implantable devices, identifying patients eligible for emerging disease-modifying treatments and enabling cascade screening in inherited cardiomyopathies. The growing recognition of infiltrative, inflammatory and genetic cardiomyopathies clearly demonstrates that accurate etiological characterization can profoundly influence clinical outcomes.

This change has been made possible by remarkable advances in cardiovascular imaging, biomarkers and molecular medicine. Modern echocardiography, cardiovascular magnetic resonance, computed tomography and nuclear imaging provide complementary information on cardiac structure, function and tissue composition, while circulating biomarkers and genetic testing improve the identification of biological processes such as fibrosis, inflammation and inherited susceptibility. The integration of these multidimensional datasets, increasingly supported by artificial intelligence, offers the opportunity to generate more precise and personalized diagnostic pathways.

Nevertheless, technological innovation should reinforce – not replace – clinical reasoning. A careful history, thorough physical examination and thoughtful interpretation of available data remain indispensable. Advanced diagnostic tools achieve their greatest value when integrated into a structured clinical approach aimed at identifying the mechanisms responsible for myocardial dysfunction.

The future of HF will therefore be defined less by the measurement of ventricular performance and more by the biological characterization of disease. As clinical trials increasingly adopt mechanism-based rather than phenotype-based enrollment strategies, precision medicine is expected to improve therapeutic effectiveness and refine HF taxonomy. Ultimately, the key question is no longer how impaired ventricular function is, but which disease process has produced it. Answering this question represents the foundation of personalized HF care and the next frontier of cardiovascular medicine.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. Circulation. 2022; 145: e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001073.
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur

Heart J. 2023; 44: 3503-3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194.
4. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 352-380. DOI: 10.1002/ejhf.2115.
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020; 22: 1342-1356. DOI: 10.1002/ejhf.1858.
6. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2023; 81: 1810-1834. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.01.049.
7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 263-271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
8. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015; 131: 269-279. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
9. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm. Eur Heart J. 2019; 40: 3297-3317. DOI: 10.1002/ejhf.1741.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020; 383: 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021; 385: 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022; 387: 1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
14. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000; 342: 1077-1084. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502.
15. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 210-218. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
16. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2023; 81: 1076-1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
17. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols. J Cardiovasc Magn Reson. 2020; 22: 17. DOI: 10.1186/s12968-020-00607-1.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 3158-3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
19. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med. 2009; 360: 1526-1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
20. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Jama. 2013; 309(9): 896-908. DOI: 10.1001/jama.2013.1363.
21. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. Circulation. 2017 May 30; 135(22): 2106-2115. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
22. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Systemic amyloidosis: from diagnosis to therapy. Eur Heart J. 2021; 42: 1554-1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa065.
23. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016; 133: 2404-2412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018; 379: 1007-1016. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689.
25. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline. Circulation. 2018; 138: e653-e687. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
26. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2020; 41: 4034-4043. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220.
27. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and clinical outcomes of titin cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 2264-2274. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.063.
28. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation. 2010; 121: 1533-1541. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
29. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014; 35: 2733-2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
30. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2011 Jun; 4(6): 659-670. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016.
31. Rosmini S, Bulluck H, Captur G et al. Myocardial native T1 and extracellular volume with healthy ageing and gender. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Jun 1; 19(6): 615-662. DOI: 10.1093/ehjci/jey034.
32. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC position paper on myocarditis. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 739-786. DOI: 10.1002/ejhf.2159.
33. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. Eur Heart J. 2013; 34: 2636-2648. DOI: 10.1093/eurheartj/eht210.
34. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022; 43: 4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
35. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14: 591-602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.

36. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail. 2014; 16: 1049-1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.

37. 3Sharma A, Colvin-Adams M, Yancy CW. Heart failure in African Americans: disparities can be overcome. Cleve Clin J Med. 2014 May; 81(5): 301-311. DOI: 10.3949/ccjm.81a.13045.

38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

39. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2020; 31: 171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.010.

40. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics. Circulation. 2019; 140: 80-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.

41. Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, et al. Natriuretic peptide response and outcomes in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1205-1217. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.055.

42. Maisel AS, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail. 2008; 10: 824-839. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.

43. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2016; 134: 73-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.

44. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 4; 72(10): 1081-1090. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.050.

45. de Gonzalo-Calvo D, Cediel G, Bär C, et al. Circulating noncoding RNAs in biomarker-guided cardiovascular medicine. Eur Heart J. 2021; 42: 2539-2550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy234.

46. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. Genome Biol. 2017; 18: 83. DOI: 10.1186/s13059-017-1215-1.

47. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 2668-2679. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.521.

48. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Baseline characteristics of patients with HFmrEF and HFimpEF across contemporary heart failure trials. Eur J Heart Fail. 2022; 24: 1463-1473. DOI: 10.1002/ejhf.3266.

49. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin across the spectrum of heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 2670-2681. DOI: 10.1002/ejhf.2909.

50. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, et al. 2024 update in heart failure. ESC Heart Fail. 2025; 12: 8-42. DOI: 10.1002/ehf2.14857.

51. Vaduganathan M, Claggett BL, Chatur S et al. Lifetime benefits of comprehensive medical therapy in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. Nat Med. 2026 Jan; 32(1): 325-331. DOI: 10.1038/s41591-025-04037-3.

52. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (FINEARTS-HF). N Engl J Med. 2024; 390: 1327-1338. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107.

53. Braunwald E, Antman EM. The path to universality. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 381-383. DOI: 10.1002/ejhf.2129.

54. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, et al. SCMR position paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2020; 22: 76. DOI: 10.1186/s12968-020-00682-4.

55. Disertori M, Rigoni M, Pace N et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Sep; 9(9): 1046-1055. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.033.

56. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. Circ J. 2014; 78: 2347-2356. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0893.

57. Quer G, Arnaout R, Henne M et al. Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 26; 77(3): 300-313. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.030.

58. Ouyang D, He B, Ghorbani A, et al. Video-based artificial intelligence for beat-to-beat assessment of cardiac function. Nature. 2020; 580: 252-256. DOI: 10.1038/s41586-020-2145-8.

59. Baeßler B, Engelhardt S, Hekalo A, et al. Perfect match: radiomics and artificial intelligence in cardiac imaging. Circ Cardiovasc Imaging. 2024; 17: e015490. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.123.015490.

60. Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016; 17: 507-522. DOI: 10.1038/nrg.2016.86.

61. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019; 25: 44-56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7.

62. Friedman PA. Artificial intelligence and the future of cardiovascular medicine: from signal to inference. J Am Coll Cardiol. 2026; 88: 1530-1532. DOI: 10.1016/j.jacc.2026.07.013.

63. Køber L, Adamo M, Ruwald AC, et al. 2026 ESC guidelines for the management of heart failure. Eur Heart J. 2026. DOI: 10.1093/eurheartj/ehag100.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof.ssa. Savina Nodari
E-mail: savina.nodari@unibs.it

Dott. Leonardo Luzzi
E-mail: l.luzzi@unibs.it

Dalla digitale alla moderna farmacologia dello scompenso cardiaco: un percorso di innovazione terapeutica

From digitalis to contemporary Heart Failure pharmacotherapy: the evolution of therapeutic innovation

Filippo Maria Rubbo, MD [1, 2]; Cosimo Carriere, MD [1, 2]; Luca Bordignon, MD [1, 2]; Federico Garoia [1, 2]; Marco Merlo, MD [1, 2]; Gerardina Lardieri, MD [1, 2]; Gianfranco Sinagra, MD, FESC [1, 2]

[1] *Cardiothoracovascular Department, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Center for Heart Failure and Cardiomyopathies, University of Trieste, Trieste, Italy*

[2] *European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart-ERN GUARD-Heart, Trieste, Italy*

ABSTRACT

Negli ultimi cinquant'anni la terapia dello scompenso cardiaco ha subito una profonda evoluzione, trasformando una sindrome gravata da elevata mortalità in una condizione cronica. Questo lavoro ripercorre le tappe più importanti dello sviluppo farmacologico (e non solo) dello scompenso cardiaco, dalla terapia sintomatica con digitale e diuretici fino all'attuale approccio *evidence-based*. L'introduzione degli ACE-inibitori negli anni '80 ha rappresentato il primo cambiamento paradigmatico, seguita dall'affermazione dei beta-bloccanti e degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, che hanno consolidato il concetto di terapia neuro-ormonale. Successivamente, gli ARNI hanno ulteriormente migliorato la prognosi attraverso la duplice inibizione neuro-ormonale, mentre gli inibitori di SGLT2 hanno esteso il beneficio clinico lungo tutto lo spettro della frazione di eiezione. La quadruplice terapia è associata a una marcata riduzione di mortalità e ospedalizzazioni. Vengono inoltre discussi il ruolo di *vericiguat*, della resincronizzazione cardiaca e delle più promettenti prospettive future, orientate verso una medicina sempre più personalizzata e fenotipo-specifica.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Terapia; ARNI; Gliflozine.

Over the last five decades, heart failure therapy has undergone a remarkable transformation, converting a condition historically associated with high mortality into an increasingly manageable chronic disease. This review summarizes the major milestones in the evolution of heart failure pharmacotherapy, from the symptomatic era of digitalis and diuretics to the current evidence-based approach. The introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the 1980s marked the first major paradigm shift, followed by the establishment of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists, which consolidated the concept of neurohormonal modulation. More recently, angiotensin receptor–neprilysin inhibitors (ARNI) further improved outcomes through dual neurohormonal blockade, while sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) demonstrated prognostic benefits across the entire ejection fraction spectrum. The cornerstone quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction reduces mortality and hospitalizations. The review also discusses the role of vericiguat, cardiac resynchronization therapy, and future therapeutic strategies, highlighting the transition toward increasingly personalized and phenotype-driven management of heart failure.

Keywords: *Heart failure; Therapy; ARNI; Gliflozins.*

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca (HF) è una sindrome clinica complessa caratterizzata da sintomi quali dispnea, affaticamento e edemi periferici, spesso associati a segni clinici di congestione sistemica e/o polmonare (incremento della pressione venosa giugulare, rantoli polmonari, edemi declivi). Deriva da

un'alterazione strutturale e/o funzionale del cuore che comporta un aumento delle pressioni intracardiache e/o una riduzione della gittata cardiaca, a riposo o durante lo sforzo. Nonostante i recenti progressi diagnostici e terapeutici, rimane una delle principali cause globali di mortalità, morbilità e ridotta qualità della vita, con un impatto significativo sull'impiego di risorse e costi sanitari [1].

Nel corso degli anni la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco ha modificato radicalmente la storia naturale della malattia, con beneficio sulla mortalità, frequenza di ospedalizzazione e qualità di vita dei pazienti. Nell'era pre-farmacologica la mortalità ad un anno si attestava attorno al 50-60%, mentre la quadruplice terapia contemporanea evidence-based la ha ridotta a circa il 9% [2].

Alla base di questi risultati vi è una lunga storia di ricerca che ha radicalmente modificato l'approccio allo scompenso cardiaco. Questo articolo ripercorre i principali passaggi evolutivi della terapia farmacologica degli ultimi cinquanta anni, tra successi, fallimenti e novità terapeutiche.

LA TERAPIA SINTOMATICA: DIGITALE E DIURETICI.

Prima degli anni '80 la gestione dello scompenso si basava prevalentemente su osservazioni cliniche ed approcci empirici, che suggerivano un miglioramento dei sintomi nei pazienti che seguivano una dieta iposodica ed erano trattati con digitale e diuretici. La digitale, in particolare, per il suo effetto inotropo positivo e vagomimetico, ha rappresentato per decenni un cardine terapeutico, pur in assenza di evidenze guidate da trial clinici randomizzati. Nel 1997, tuttavia, il trial DIG ha ridimensionato il ruolo della digitale. In 6800 pazienti con scompenso a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) non è stato dimostrato un beneficio sulla riduzione della mortalità, nonostante una riduzione significativa delle ospedalizzazioni [3].

Nel 2025, tuttavia, la **digitossina** è stata oggetto di una rivalutazione significativa grazie al trial DIGIT-HF, che ha randomizzato 1.212 pazienti con scompenso cronico e FE ≤ 40% (NYHA III-IV) o FE ≤ 30% (NYHA II) a digitossina 0,07 mg/die o placebo, in aggiunta alla GDMT contemporanea [4]. Il trattamento con digitossina si è dimostrato efficace nella riduzione dell'endpoint primario composito (morte per tutte le cause o prima ospedalizzazione per scompenso). Tale effetto è stato dimostrato in aggiunta alla quadruplice terapia moderna, citata più avanti nel testo. A differenza della digossina, le concentrazioni sieriche della digitotossina rimangono stabili senza aggiustamenti posologici anche in pazienti con disfunzione renale progressiva, grazie all'eliminazione enteroepatica compensatoria. Questo è particolarmente rilevante nello scompenso cardiaco, dove la sindrome cardiorenale e il peggioramento dell'eGFR sono frequenti e rappresentano la principale causa di tossicità da digossina [5].

I **diuretici dell'ansa** rappresentano ancor oggi il cardine di trattamento sintomatico della terapia decongestionante, pur non avendo mai dimostrato un miglioramento della sopravvivenza in studi randomizzati controllati [5].

I VASODILATATORI: IDRALAZINA/ISOSORBIDE DINITRATO E ACE INIBITORI, LA RIVOLUZIONE DEGLI ANNI '80

Negli anni '80 si assiste al primo vero cambio di paradigma nella terapia dell'HFrEF con dimostrazioni di riduzione della mortalità attraverso trattamenti farmacologici mirati. Nel 1986 il trial V-HeFT I dimostrò per la prima volta che una terapia di combinazione **idralazina/isosorbide dinitrato** riduceva la mortalità rispetto alla tradizionale terapia per il solo trattamento sintomatico, introducendo una delle prime evidenze di beneficio prognostico mediato dalla vasodilatazione combinata arteriosa e venosa [6]. Poco dopo il trial CONSENSUS evidenziò l'efficacia dell'**enalapril**, un **ACE-inibitore** (Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), nel ridurre del 40% la mortalità per HFrEF, introducendo uno dei cardini della terapia moderna dello scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta [7]. L'enalapril si

dimostrò superiore anche rispetto alla terapia con idralazina/isosorbide dinitrato, consolidando il ruolo centrale dell'inibizione del sistema renina-angiotensina. Attualmente la combinazione idralazina/isosorbide dinitrato non rappresenta una terapia di prima linea, il suo impiego è riservato a pazienti sintomatici intolleranti o con controindicazioni alla terapia antineurormonale standard. Inoltre, può essere utilizzata come terapia aggiuntiva in specifiche popolazioni come i pazienti afro-americani con sintomi persistenti nonostante terapia ottimizzata [6].

Il beneficio degli ACE inibitori è poi stato consolidato in metanalisi su ampia scala, con evidenza di una riduzione significativa della mortalità (OR 0.77) e delle ospedalizzazioni (OR 0.65) [7].

L'inibizione del RAASi si è dimostrata favorevole su tutto lo spettro delle eziologie dello scompenso cardiaco. I trial SAVE (**captopril**, FE ≤ 40% post-IMA: riduzione mortalità dal 25% al 20%, RR 19%), AIRE (**ramipril** post-IMA con scompenso clinico: riduzione mortalità del 27%) e TRACE (**trandolapril**, FE ≤ 35% post-IMA) ne hanno stabilito l'efficacia nel rimodellamento infartuale [8]. Il sopracitato CONSENSUS, nonché il trial SOLVD (enalapril in pazienti con FE ≤ 35% – riduzione del rischio di morte del 16%) [7], arruolavano anche eziologie non ischemiche, e il risultato nelle analisi di sottogruppo risultava sovrapponibile nelle forme ischemiche e non ischemiche.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali gli ACE-inibitori determinano un miglioramento degli end-points sono molteplici. L'inibizione del RAAS comporta la riduzione degli effetti deleteri a esso associati, vale a dire la ritenzione idrica, la vasocostrizione, l'ipertrofia, la fibrosi, il rimodellamento avverso. Attraverso la via chinina-NO, promuovono l'accumulo di ossido nitrico a livello miocardico, il quale riduce il consumo di O_2 miocardico anziché aumentarlo [9]. Inoltre, il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori riduce la domanda di ossigeno attraverso il rimodellamento ventricolare favorevole, riducendo sia precarico che postcarico, e la modulazione dell'attivazione neurormonale simpatica indotta dall'ischemia [10]. Questo profilo è radicalmente diverso da quello degli inotropi (dobutamina, enoximone), che migliorano la contrattilità al prezzo di un aumento del consumo di O_2 e del rischio aritmico.

Ciò spiega il beneficio trasversale, dal rimodellamento post-IMA alla cardiomiopatia dilatativa non ischemica, e la capacità di ridurre in modo indipendente sia la mortalità sia le ospedalizzazioni.

I BETA-BLOCCANTI: IL PARADOSSO DEL CAMBIO DI MILLENNIO

Per lungo tempo i beta-bloccanti sono stato considerati controindicati nello scompenso cardiaco a causa del loro effetto inotropo negativo, mentre erano lo standard di terapia nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Tra la fine degli anni '90 e l'inizio degli anni 2000, tre trial cardine hanno rivoluzionato questo paradigma: CIBIS-II (**bisoprololo**), MERIT-HF (**metoprololo**) e COPERNICUS (**carvedilolo**). Questi trial dimostrarono una significativa riduzione della mortalità globale nei pazienti con HFrEF, incluse le forme più avanzate nel caso del carvedilolo [2, 11].

Il bisoprololo riduceva inoltre l'incidenza di morte improvvisa. Tutti e tre i trial furono interrotti precocemente per evidente beneficio clinico.

Dal punto di vista fisiopatologico, nello scompenso cardiaco la riduzione della gittata cardiaca attiva il sistema nervoso simpatico come meccanismo compensatorio: aumentano noradrenalina e adrenalina circolanti finalizzati a sostenere frequenza cardiaca, contrattilità e pressione arteriosa. Tuttavia, la persistenza di questa attivazione compensatoria si configura come sfavorevole quando cronicizza, innescando un circolo vizioso di progressione del danno miocardico con un progressivo peggioramento clinico [12, 13].

Uno studio con PET e C-11 acetato ha dimostrato che metoprololo riduce il metabolismo ossidativo miocardico e contemporaneamente aumenta l'indice lavoro-metabolico, documentando un vero effetto di "risparmio energetico" con miglioramento dell'efficienza cardiaca [14]. Inoltre, la spettroscopia ^{31}P-MRS ha dimostrato che il beta-blocco aumenta il rapporto

PCr/ATP del 33%, indicando una preservazione delle riserve energetiche ad alto contenuto di fosfato nel miocardio scompensato [15].

Il meccanismo alla base della riduzione delle morti improvvise include la riduzione dell'attivazione simpatica, la prevenzione delle aritmie ventricolari da eccesso catecolaminico, e la stabilizzazione elettrica del miocardio attraverso la riduzione della frequenza cardiaca e della dispersione della ripolarizzazione [16].

La presenza di comorbidità respiratorie come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) ha storicamente limitato l'impiego di beta-bloccanti per timori legati al broncospasmo. Tuttavia, evidenze successive hanno dimostrato che i beta-bloccanti cardioselettivi β_1 sono generalmente sicuri, ben tollerati e contribuiscono ad una riduzione della mortalità anche in queste popolazioni, supportandone l'impiego nei pazienti con scompenso cardiaco [17].

La storia dei beta bloccanti non fu un "millenial bug": il secondo pilastro dello scompenso cardiaco è attualmente raccomandato in classe I sia dalle linee guida europee che da quelle americane nello scompenso a frazione di eiezione ridotta [4, 7].

ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEI MINERALCORTICOIDI: NATI COME DIURETICI, DIVENUTI TERZO PILASTRO

Gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) agiscono antagonizzando gli effetti dell'aldosterone a livello cardiaco, vascolare e renale. Sebbene sviluppati inizialmente come diuretici risparmiatori di potassio, il loro beneficio nello scompenso cardiaco si estende ben oltre l'effetto natriuretico. L'attivazione cronica del recettore mineralcorticoide contribuisce infatti al rimodellamento cardiaco patologico attraverso processi di fibrosi miocardica, infiammazione, disfunzione endoteliale ed instabilità elettrica. Il suo blocco determina pertanto effetti antifibrotici, antinfiammatori ed antiaritmici, contribuendo a rallentare la progressione della malattia ed a ridurre il rischio di morte improvvisa [18]. L'importanza prognostica degli MRA è stata dimostrata per la prima volta nel trial RALES, che evidenziò una riduzione significativa della mortalità totale e delle ospedalizzazioni nei pazienti con HFrEF severo (NYHA III-IV) trattati con **spironolattone** in aggiunta alla terapia standard. Successivamente, il trial EPHESUS dimostrò che l'**eplerenone** riduceva la mortalità in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale e scompenso cardiaco in classe NYHA avanzata (III-IV). Il ruolo degli MRA venne ulteriormente consolidato dal trial EMPHASIS-HF nel 2011, che estese la loro applicazione anche alle classi intermedie (NYHA II), rendendo gli MRA cardini di trattamento dell'HfrEF. Questi risultati hanno portato gli MRA a diventare il terzo pilastro storico della terapia neuro-ormonale dell'HfrEF [2].

Analogamente a quanto già evidenziato per i beta bloccanti, una metanalisi che includeva 11.032 pazienti (RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF) ha dimostrato che gli MRA riducono la morte improvvisa del 23% (HR 0,77; IC 95%: 0,66-0,89), con effetto consistente sui diversi sottogruppi e maggiore nei pazienti già in terapia con beta-bloccanti. Il meccanismo include la riduzione della fibrosi miocardica (substrato aritmogeno), la limitazione della perdita di potassio (effetto antiaritmico diretto), e l'aumento dell'uptake miocardico di noradrenalina [19].

I risultati riportati nell'HFrEF non sono stati pienamente replicati dei pazienti con funzione sistolica preservata. Nel trial TOPCAT, complice la disparità geografica di arruolamento e l'aderenza terapeutica, lo spironolattone non riuscì a determinare una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint composito primario in una popolazione con HFpEF. Tuttavia, analisi post-hoc hanno suggerito un possibile beneficio in alcuni sottogruppi, in particolare nei pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra ai limiti inferiori della norma, contribuendo all'attuale interesse per gli MRA nei pazienti con HFpEF ed HFmrEF [20].

SACUBITRIL/VALSARTAN: L'EVOLUZIONE DEL PRIMO PILASTRO

Dopo circa venti anni in cui gli ACE-inibitori hanno rappresentato il pilastro della terapia anti-neurormonale dello scompenso cardiaco, nel 2014 il trial PARADIGM-HF ha segnato un importante cambio di passo nella storia dell'HFrEF. Lo studio ha arruolato 8.442 pazienti con HFrEF sintomatico, dimostrando che **sacubitril/valsartan (ARNI**), rispetto all'enalapril, riduceva del 20% il rischio relativo dell'endpoint primario composito di morte CV o ospedalizzazione per scompenso. Il beneficio era guidato dalla riduzione della mortalità per cause cardiovascolari (– 20%) e delle ospedalizzazioni per scompenso (– 21%), risultando superiore alla miglior terapia disponibile in quel momento [21, 22].

Sacubitril/Valsartan appartiene alla classe degli ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor) e combina due meccanismi d'azione complementari: il sacubitril, inibitore della neprilisina, enzima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici, ed il valsartan, bloccante del recettore AT_1 dell'angiotensina II.

Questa combinazione agisce simultaneamente su due sistemi neuro-ormonali opposti dello scompenso cardiaco: analogamente agli ACE-inibitori blocca gli effetti del sistema renina angiotensina aldosterone, implementando in modo del tutto innovativo l'effetto protettivo dei peptidi natriuretici. La "duplice modulazione neuro-ormonale" rappresenta il principale aspetto innovativo introdotto dagli ARNI. Ne consegue un incremento della natriuresi, vasodilatazione, riduzione delle pressioni di riempimento ed un antagonismo ai processi di fibrosi e rimodellamento sfavorevole ventricolare [22].

Alla luce delle evidenze disponibili, le linee guida europee raccomandano sacubitril/valsartan come prima scelta terapeutica nei pazienti con HFrEF sintomatico, preferendolo agli ACE-inibitori nei soggetti eleggibili e collocandolo tra i quattro pilastri della moderna terapia modificante la prognosi nell'HFrEF [4].

Ulteriori evidenze sono arrivate dal trial PIONEER-HF, che ha successivamente dimostrato la sicurezza e l'efficacia dell'inizio precoce di sacubitril/valsartan già durante il primo ricovero per scompenso cardiaco acuto, a stabilizzazione emodinamica. Rispetto all'enalapril, il trattamento con ARNI ha dimostrato riduzioni significative dei valori di NT-proBNP, associata ad una minor incidenza di eventi clinici successivi supportando il concetto di un inizio precoce di farmaci "disease-modifying" in questo setting di pazienti [23].

LA RIVOLUZIONE CONTEMPORANEA DEGLI SGLT2 INIBITORI: QUARTO PILASTRO DELL'HFREF, MA ANCHE PRIMO PILASTRO DI HFMREF E HFPEF.

Ideati inizialmente per il trattamento del diabete mellito, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) hanno rappresentato una delle più importanti innovazioni terapeutiche nel campo dello scompenso cardiaco. I trial DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced hanno validato l'efficacia di **Dapaglifozin** ed **Empaglifozin** nel ridurre significativamente mortalità ed ospedalizzazioni per scompenso nei pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. Successivamente, gli studi DELIVER ed EMPEROR-Preserved hanno esteso tale beneficio ai pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF), rendendo gli SGLT2-i la prima classe farmacologica in grado di dimostrare un beneficio prognostico solido, a prescindere dalla frazione di eiezione, consolidando una raccomandazione di classe I A in tutti i pazienti con scompenso cardiaco [4, 24].

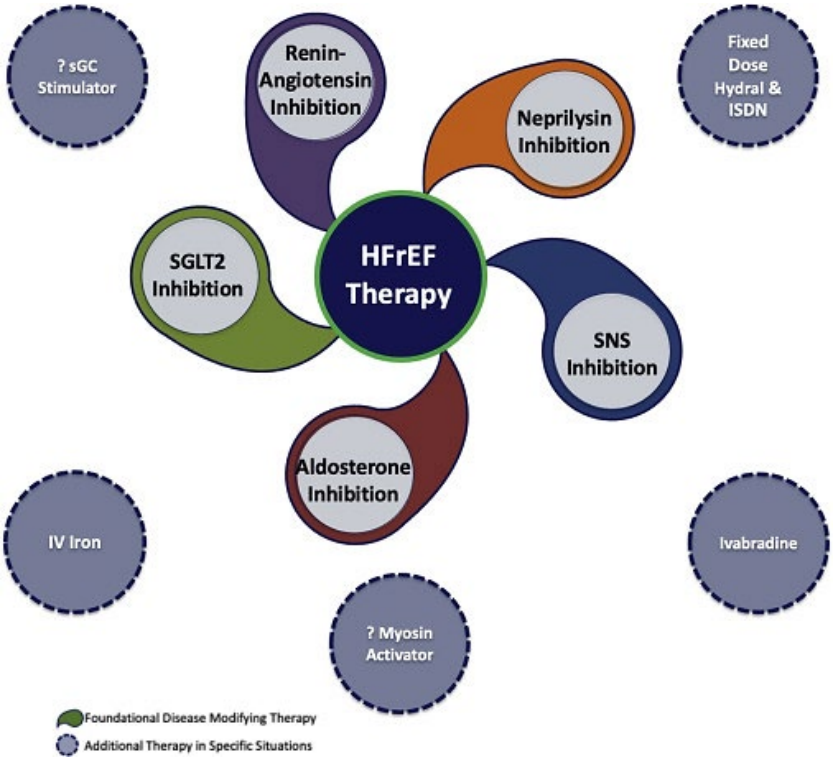
Gli SGLT2 inibitori agiscono bloccando il riassorbimento di sodio e glucosio nel tubulo prossimale renale, inducendo natriuresi, diuresi osmotica e riduzione del precarico e del post-carico. Ripristinano il feedback tubulo-glomerulare (riducendo l'iperfiltrazione e proteggendo il rene), riprogrammano il metabolismo cardiaco verso l'ossidazione dei corpi chetonici (substrato energeticamente più efficiente), inibiscono lo scambiatore Na^+/H^+ cardiaco (NHE1) riducendo il sovraccarico intracellulare di sodio e cal-

cio, e stimolano l'eritropoiesi con mobilizzazione del ferro. A questi si aggiungono effetti antinfiammatori (attenuazione dell'inflammosoma NLRP3), anti-fibrotici e di attivazione dell'autofagia cellulare tramite la via SIRT1/AMPK, che complessivamente migliorano la funzione mitocondriale e il rimodellamento cardiaco. I meccanismi d'azione elencati spiegano probabilmente solo una quota minoritaria del loro effetto, e probabilmente molti aspetti del loro funzionamento rimangono ancor oggi sconosciuti [25].

I QUATTRO PILASTRI ATTUALI E IL LORO IMPATTO CUMULATIVO

La progressiva introduzione di ARNI, beta-bloccanti, MRA ed SGLT2-inibitori ha portato alla definizione della cosiddetta terapia quadruplice, oggi considerata lo standard terapeutico per i pazienti con HFrEF. Analisi integrate dei principali trial hanno dimostrato che la combinazione di queste quattro categorie di farmaci si associa ad una significativa riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, rispetto ai precedenti trattamenti, con riduzione della mortalità a due anni fino al 73%. Modelli prognostici suggeriscono che per un paziente di 55 anni, il passaggio dalla doppia terapia tradizionale (ACE-inibitore + beta-bloccante) alla terapia quadruplice comporta un'estensione dell'aspettativa di vita stimata di 6 anni [26]. Le linee guida ACC 2024 raccomandano l'inizio simultaneo o in rapida sequenza di tutti e quattro i pilastri a basse dosi, con titolazione rapida verso le dosi target entro 3 mesi dalla diagnosi. In questa prospettiva, il trial STRONG-HF ha dimostrato che la titolazione rapida della terapia con follow-up ravvicinati è sicura e riduce il rischio di morte o riospedalizzazione a 180 giorni [27] (**Figura 1**).

Figura 1
I 4 pilastri e le direzioni future [45].



VERICIGUAT: IL QUINTO PILASTRO, MA SOLTANTO SE 4 NON BASTANO?

Nonostante i recenti progressi terapeutici, una quota non trascurabile di pazienti con HFrEF continua a presentare episodi di peggioramento clinico nonostante terapia ottimizzata. In questo contesto si inserisce Vericiguat, uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile (sGC) che agisce potenziando la via dell'ossido nitrico (NO)-cGMP, frequentemente compromessa nei pazienti con HFrEF, intercettando effetti pleiotropici di riduzione dell'infiammazione cronica, disfunzione endoteliale e biodisponibilità dell'ossido nitrico. Nel trial VICTORIA, condotto su 5.050 pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra < 45% e recente peggioramento dell'HFrEF, il trattamento con vericiguat ha ridotto l'endpoint composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo, con un beneficio particolarmente evidente nei soggetti ad alto rischio e con un Number Needed to Treat (NNT) di 34 [1]. Sulla base di tali evidenze, il farmaco è attualmente raccomandato (classe IIb) come opzione terapeutica aggiuntiva in pazienti selezionati con HFrEF e recente episodio di "worsening heart failure" [4]. Tuttavia, il più recente trial VICTOR, condotto in una popolazione a rischio inferiore e senza recente peggioramento clinico, non ha raggiunto l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco [28]. Nonostante ciò, un'analisi aggregata dei trial con VICTORIA e VICTOR (11.155 pazienti) ha comunque confermato un beneficio consistente su morte cardiovascolare, ospedalizzazioni e mortalità totale senza eterogeneità tra i due trial, ma la cautela interpretativa ed ulteriori conferme sono necessarie per definire con precisione il posizionamento clinico del farmaco [29].

LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA (CRT): QUANDO LA STIMOLAZIONE VENTRICOLARE GIOVA ALLO SCOMPENSO

Nei pazienti con HFrEF, i disturbi della conduzione intraventricolare associati ad un allargamento del QRS all'elettrocardiogramma, così come la stimolazione ventricolare destra cronica, possono determinare un'attivazione elettrica asincrona dei ventricoli, con conseguente dissincronia meccanica e deterioramento dell'efficienza contrattile del ventricolo sinistro. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si propone di correggere tale alterazione mediante una stimolazione biventricolare coordinata. Grazie ad un elettrocatetere aggiuntivo posizionato nel seno venoso coronarico per la stimolazione del ventricolo sinistro, consente una più fisiologica sequenza di attivazione e favorisce il rimodellamento ventricolare inverso [30].

L'efficacia prognostica della CRT è stata dimostrata dai trial cardine COMPANION (2004 [31]) e CARE-HF (2005 [32]), che hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti con HFrEF selezionati. Tali risultati hanno validato la CRT come una delle più importanti terapie non farmacologiche in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Successivamente, lo studio MADIT-CRT [33] ha dimostrato che il beneficio clinico della resincronizzazione non è uniforme, ma risulta massimo nei pazienti con blocco di branca sinistra (BBS) e durata del QRS ≥ 150 ms. In accordo con questi dati, le attuali linee guida raccomandano la CRT con indicazione di classe I in tale sottogruppo. Una raccomandazione di classe IIa è invece prevista nei pazienti con BBS e durata del QRS tra 130 e 149 ms e nei soggetti con morfologia non BBS e durata del QRS ≥ 150 ms.

Pur non rappresentando una terapia farmacologica, la CRT ha introdotto un ulteriore cambiamento paradigmatico nella gestione dell'HFrEF, dimostrando come la correzione della dissincronia elettrica possa tradursi in un significativo beneficio clinico e prognostico.

DIREZIONI FARMACOLOGICHE FUTURE: FALSE PARTENZE, DATI PRELIMINARI E NUOVE ERE

L'evoluzione della terapia farmacologica dello

scompenso cardiaco è tutt'altro che conclusa e numerose strategie innovative sono in fase di sviluppo o validazione clinica. **Omecamtiv mecarbil (OM)** è un attivatore selettivo della miosina cardiaca che aumenta la contrattilità miocardica favorendo l'interazione tra miosina e actina durante la sistole. Nel trial GALACTIC-HF ha mostrato una riduzione relativa dell'8% dell'endpoint primario (primo ricovero per scompenso o morte per causa cardiovascolare), senza tuttavia dimostrare benefici convincenti sugli endpoint secondari e sulla mortalità totale. Per questi motivi, OM non è stato approvato come terapia standard dello scompenso cardiaco, sebbene il suo meccanismo d'azione rimanga di grande interesse e la famiglia degli attivatori della miosina resti di grande interesse. Lo studio COMET-HF, attualmente in corso, valuterà l'efficacia del farmaco nei pazienti con severa disfunzione sistolica [1].

In parallelo, crescente interesse è rivolto agli **agonisti del recettore del GLP-**1. La **Semaglutide**, agonista del recettore GLP-1 ed inizialmente sviluppata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, ha dimostrato importanti benefici metabolici, cardiovascolari e di riduzione del peso corporeo. Nel trial SELECT, condotto su oltre 17000 pazienti sovrappeso ed obesi senza diabete, il trattamento con semaglutide ha ridotto del 20% gli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus non fatale), consolidando il ruolo degli agonisti del GLP-1 nella prevenzione cardiovascolare. Successivamente, gli studi STEP-HFpEF hanno evidenziato significativi miglioramenti dei sintomi, della capacità funzionale e della qualità di vita nei pazienti con HFpEF associata a obesità, con o senza diabete. Dopo aver rivoluzionato il trattamento dell'obesità, i GLP-1ra potrebbero rappresentare una promettente strategia terapeutica nei pazienti con fenotipo cardio-metabolico correlato all'obesità [1, 34]. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nel trial SUMMIT con un altro GLP-1ra, **tirzepatide**. In 731 pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF) e obesità, randomizzati a Tirzepatide Vs placebo, è stata evidenziata una riduzione del rischio relativo del 38% dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso) [35].

Anche la carenza di ferro rappresenta una frequente comorbidità nello scompenso cardiaco [36]. I trial AFFIRM-AHF e IRONMAN hanno mostrato che la **supplementazione endovenosa di ferro** nei pazienti con deficit marziale è associata ad un miglioramento dei sintomi, della qualità di vita e ad una riduzione delle riospedalizzazioni, portando le linee guida europee a raccomandarne l'impiego nei pazienti selezionati [1].

Tra i nuovi antagonisti del recettore mineralcorticoide, **finerenone**, MRA non steroideo altamente selettivo, ha mostrato un profilo farmacologico favorevole rispetto agli MRA tradizionali, con minore incidenza di effetti antiandrogenici e una migliore gestione dell'iperkaliemia [37]. Nell'analisi pooled FIDELITY su oltre 13 mila pazienti con CKD e DM2, finerenone ha ridotto del 14% l'endpoint cardiovascolare composito (mortalità, IMA, ictus, ospedalizzazione per scompenso) e del 22% le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco [38]. Successivamente, il trial FINEARTS-HF ha esteso tali evidenze ai pazienti con HFmrEF e HFpEF, dimostrando una riduzione del 16% dell'endpoint composito di morte cardiovascolare ed eventi di peggioramento dello scompenso, con beneficio consistente lungo tutto lo spettro della frazione di eiezione, nonché sulla riduzione dell'albuminuria e del rischio di nuova macroalbuminuria [39].

Un'ulteriore linea di ricerca è rappresentata dagli **inibitori selettivi dell'aldosterone sintasi (ASi)** che, a differenza degli MRA tradizionali (spironolattone, eplerenone) e non steroidei (finerenone), agiscono a monte del recettore mineralcorticoide inibendo direttamente la biosintesi dell'aldosterone senza interferire significativamente sulla produzione di cortisolo [40]. Tra gli ASi, il **Vicadrostat** (BI 690517) è attualmente in fase di sviluppo per il trattamento della malattia renale cronica (CKD) e dello scompenso cardiaco. Nel trial di fase 2 (NCT05182840) su oltre 500 pazienti con CKD albuminurica (con o senza diabete tipo 2) già in terapia con RAAS-i, randomizzati a Vicadrostat (3, 10 o 20 mg) o placebo dopo un run-in

con empagliflozin (o placebo), Vicadrostat 10 mg ha mostrato risultati promettenti riducendo il rapporto albumina/creatinina (UACR) del 37-40% rispetto al placebo, indipendentemente dal trattamento con empagliflozin [41]. La combinazione vicadrostat + empagliflozin ha prodotto tassi di risposta fino al 70% (definita come riduzione UACR > 30%, soglia clinicamente rilevante per la preservazione della funzione renale a lungo termine), suggerendo una possibile azione complementare rispetto alle terapie nefroprotettive e cardioprotettive già disponibili [41].

Una meta-analisi aggiornata di 7 trial ha confermato che la combinazione MRA/ASi + SGLT2i, rispetto al solo SGLT2i, produce una riduzione addizionale dell'albuminuria del ~29%, una riduzione della pressione sistolica di ~5 mmHg, con un modesto aumento del potassio sierico (~0,2 mmol/L) e una lieve riduzione dell'eGFR (~3 mL/min/1,73 m²) [42].

Parallelamente, altre strategie innovative sono attualmente oggetto di studio. Tra queste, **istaroxime** rappresenta un promettente agente inotropo per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto, mentre approcci antinfiammatori mirati, quali l'**inibizione dell'interleuchina-1** mediante **anakinra,** mirano a modulare il contributo dell'infiammazione alla progressione della malattia. Infine, le terapie cellulari e geniche costituiscono un ambito di ricerca in rapida evoluzione. Nello studio DREAM-HF, la somministrazione di **cellule progenitrici mesenchimali rexlemestrocel-L** ha mostrato effetti favorevoli sul rimodellamento ventricolare e sulla funzione sistolica, particolarmente nei pazienti con maggiore stato infiammatorio, senza tuttavia tradursi in una significativa riduzione degli endpoint clinici maggiori [1, 43].

Nel loro insieme, queste strategie testimoniano come l'evoluzione terapeutica dello scompenso cardiaco sia ancora in pieno sviluppo. Dopo l'era della modulazione neuro-ormonale, la ricerca si sta progressivamente orientando verso approcci sempre più personalizzati, basati sui differenti fenotipi clinici e fisiopatologici della malattia.

CONCLUSIONI

La storia della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco rappresenta uno dei percorsi più straordinari della cardiologia, segnato da cambiamenti paradigmatici nel modello fisiopatologico e da un progressivo accumulo di evidenze che hanno trasformato una condizione quasi ineluttabilmente fatale in una sindrome cronica sempre più controllabile. La sfida attuale, tuttavia, non è solo sviluppare nuove strategie terapeutiche, ma garantire l'identificazione precoce dei pazienti e l'implementazione rapida e completa delle terapie modificanti la prognosi. Nonostante l'efficacia ampiamente dimostrata della quadruplice terapia, il suo utilizzo nella pratica clinica è ancora subottimale, specialmente negli anziani [44], sottolineando che il principale obiettivo terapeutico consiste nell'applicazione sistematica e tempestiva delle evidenze già disponibili [45].

BIBLIOGRAFIA

1. Mapelli M, Rubbo FM, Costantino S, Amelotti N, Agostoni P. Pharmacological therapy of HFrEF in 2025: navigating new advances and old unmet needs in an eternal balance between progress and perplexities. Card Fail Rev. 2025; 11: e18. DOI: 10.15420/cfr.2024.37. PMID: 40771308; PMCID: PMC12326316.
2. Cannata A, Crespo-Leiro MG, Bromage DI, Ruschitzka F, McDonagh TA. Heart failure with reduced ejection fraction. Lancet. 2026; 407: 529-542. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01851-3. PMID: 41319669.
3. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 1823-1832. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.051. PMID: 24613328.
4. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, et al. Digitoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2025; 393: 1155-1165. DOI: 10.1056/NEJMoa2415471.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. Circulation. 2022; 145: e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063. PMID: 35363499.

7. Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, Yusuf S. From ACE inhibitors/ARBs to ARNIs in coronary artery disease and heart failure (Part 2/5). J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 683-698. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.068. PMID: 31370961.
8. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L, et al. From early pharmacology to recent pharmacology interventions in acute coronary syndromes: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1618-1636. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.531.
9. Zhang X, Xie YW, Nasjletti A, Xu X, Wolin MS, Hintze TH. ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. Circulation. 1997; 95: 176-182. DOI: 10.1161/01.cir.95.1.176. PMID: 8994434.
10. Remme WJ, Bartels GL. Anti-ischaemic effects of converting enzyme inhibitors: underlying mechanisms and future prospects. Eur Heart J. 1995; 16(Suppl I): 87-95. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_i.87. PMID: 8829963.
11. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. J Intern Med. 2014; 275: 134-143. DOI: 10.1111/joim.12141. PMID: 24118421.
12. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 1747-1762. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.015. PMID: 19874988.
13. Sinagra G, Corrà U, Contini M, et al. Choosing among β-blockers in heart failure patients according to β-receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. Pharmacol Res. 2020; 156: 104785. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104785. PMID: 32224252.
14. Beanlands RS, Nahmias C, Gordon E, et al. The effects of beta(1)-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, positron-emission tomography study. Circulation. 2000; 102: 2070-2075. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2070. PMID: 11044422.
15. Spoladore R, Fragasso G, Perseghin G, et al. Beneficial effects of beta-blockers on left ventricular function and cellular energy reserve in patients with heart failure. Fundam Clin Pharmacol. 2013; 27: 455-464. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2012.01029.x. PMID: 22320703.
16. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The evolution of β-blockers in coronary artery disease and heart failure (Part 1/5). J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 672-682. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.067. PMID: 31370960.
17. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2014; 9: e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048. PMID: 25427000; PMCID: PMC4245088.
18. Chang J, Ambrosy AP, Vardeny O, Van Spall HGC, Mentz RJ, Sauer AJ. Mineralocorticoid antagonism in heart failure: established and emerging therapeutic role. JACC Heart Fail. 2024; 12: 1979-1993. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.08.007. PMID: 39243242.
19. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. Clin Res Cardiol. 2019; 108: 477-486. DOI: 10.1007/s00392-018-1378-0. PMID: 30264282.
20. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 1129-1137. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.029. PMID: 35331406.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. 2013; 15: 1062-1073. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052. PMID: 23563576; PMCID: PMC3746839.
22. Kaul S. Evidentiary landscape of heart failure therapies, regulatory decisions, and translation into guidelines. J Am Coll Cardiol. 2025; 86: 610-624. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.06.036. PMID: 40835369.
23. Espinoza C, Alkhateeb H, Siddiqui T. Updates in pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction. Ann Transl Med. 2021; 9: 516. DOI: 10.21037/atm-20-4640. PMID: 33850913; PMCID: PMC8039644.
24. Varadhan A, Stephan K, Gupta R, et al. Growing role of SGLT2i in heart failure: evidence from clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022; 15: 147-159. DOI: 10.1080/17512433.2022.2051480. PMID: 35264076.
25. Leslie BR, Gerwin LE. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2022; 387: 478. DOI: 10.1056/NEJMc2208130. PMID: 35921468.
26. Patolia H, Khan MS, Fonarow GC, Butler J, Greene SJ. Implementing guideline-directed medical therapy for heart failure: JACC focus seminar 1/3. J Am Coll Cardiol. 2023; 82: 529-543. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.430. PMID: 37532424.
27. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. Decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2024; 83: 1444-1488. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.12.024. PMID: 38466244.
28. Butler J, McMullan CJ, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (VICTOR): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025; 406: 1341-1350. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01665-4. PMID: 40897189.
29. Zannad F, O'Connor CM, Butler J, et al. Vericiguat for patients with heart failure and reduced ejection fraction across the risk spectrum: an individual participant data analysis of the VICTORIA and VICTOR trials. Lancet. 2025; 406: 1351-1362. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01682-4. PMID: 40897188.
30. Katbeh A, Van Camp G, Barbato E, et al. Cardiac resynchronization therapy optimization: a comprehensive approach. Cardiology. 2019; 142: 116-128. DOI: 10.1159/000499192. PMID: 31117077.
31. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350: 2140-2150. DOI: 10.1056/NEJMoa032423. PMID: 15152059.

32. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; CARE-HF Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352: 1539-1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496. PMID: 15753115.

33. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009; 361: 1329-1338. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431. PMID: 19723701.

34. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023; 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963. PMID: 37622681.

35. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, et al. Impact of body mass index, central adiposity, and weight loss on the benefits of tirzepatide in HFpEF: the SUMMIT trial. J Am Coll Cardiol. 2025; 86: 242-255. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.04.059. PMID: 40701669.

36. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, et al. Heart failure and anemia: effects on prognostic variables. Eur J Intern Med. 2017; 37: 56-63. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.011. PMID: 27692931.

37. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021; 42: 152-161. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa736. PMID: 33099609; PMCID: PMC7813624.

38. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022; 43: 474-484. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab777. PMID: 35023547; PMCID: PMC8830527.

39. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024; 391: 1475-1485. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107. PMID: 39225278.

40. Merlo M, Zoccatelli F, Costa G, Panepinto L, Friso S, Marzano L. Aldosterone synthase inhibitors across the translational spectrum: mechanistic foundations and emerging clinical applications. J Intern Med. 2026; 299: 425-443. DOI: 10.1111/joim.70061. PMID: 41491887.

41. Cherney DZI, Rossing P, Canziani ME, et al. Effects of vicadrostat/empagliflozin in people with chronic kidney disease: metabolic subgroup analyses. Diabetes Obes Metab. 2026; 28: 6324-6333. DOI: 10.1111/dom.70836. PMID: 42086479; PMCID: PMC13243991.

42. Mendonça L, Neves JS, Vasques-Nóvoa F, Leite AR, Marques P, Ferreira JP. Aldosterone antagonist combined with a SGLT2 inhibitor versus SGLT2 inhibitor monotherapy: an updated meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2026; 28: 2443-2448. DOI: 10.1111/dom.70363. PMID: 41369025.

43. Mestroni L, Merlo M, Taylor MR, Camerini F, Sinagra G. Heart failure and personalized medicine. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2011; 12: 6-12. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32833e8b0d. PMID: 20814312.

44. Stolfo D, Lund LH, Becher PM, et al. Use of evidence-based therapy in heart failure with reduced ejection fraction across age strata. Eur J Heart Fail. 2022; 24: 1047-1062. DOI: 10.1002/ejhf.2483. PMID: 35278267; PMCID: PMC9546348.

45. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Treatment of HF in an era of multiple therapies: statement from the HF Collaboratory. JACC Heart Fail. 2021; 9: 1-12. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.014. PMID: 33309582.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Filippo Maria Rubbo
Medico in formazione specialistica – SC Cardiologia
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina
Via Pietro Valdoni 7
34149 Trieste, Italia
Tel.: +39 040 3994865
E-mail: filippomariarubbo@gmail.com

Vericiguat nello scompenso cardiaco: il quinto pilastro o una nuova opportunità terapeutica? Dalle basi fisiopatologiche alle evidenze cliniche

Vericiguat in Heart Failure: The Fifth Pillar or a New Therapeutic Opportunity? From Pathophysiology to Clinical Evidence

Sergio Agosti [1]; Laura Casalino [2]; Milena Aste [3]; Tiziano Gabriele Costigliolo [4]; Martina Moretti [5]; Stefano Robotti [6]

[1] *ASL3 Genovese, Osp. Micone di Sestri Ponente e Territorio, Genova (GE)*
[2] *Presidente ARCA Liguria. Cardiologia Ambulatoriale, ASL 3 Genovese (GE)*
[3] *Osp. di Lavagna, ASL 4, Lavagna (GE)*
[4] *Cardiologia Ambulatoriale, ASL 3 Genovese (GE)*
[5] *Cardiologia Ambulatoriale, ASL2 Savonese*
[6] *Osp. di Lavagna, ASL 4, Lavagna (GE)*

ABSTRACT

L'introduzione della quadrupla terapia ha profondamente modificato la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Nonostante gli straordinari risultati ottenuti con inibitori del sistema renina-angiotensina, β-bloccanti, degli ARNI, degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), una quota significativa di pazienti continua a presentare episodi di peggioramento clinico, caratterizzati da riospedalizzazioni ricorrenti e incremento della mortalità cardiovascolare.
Il vericiguat rappresenta la prima molecola della classe degli stimolatori della guanilato ciclasi solubile approvata nello scompenso cardiaco cronico sintomatico. Il suo meccanismo d'azione, basato sul ripristino della via dell'ossido nitrico–guanilato ciclasi–GMP ciclico, agisce su uno dei principali meccanismi fisiopatologici della progressione dello scompenso cardiaco.
Questo lavoro analizza il razionale biologico della terapia, le evidenze disponibili dagli studi VICTORIA e VICTOR, il ruolo del farmaco nelle linee guida internazionali e le prospettive future di utilizzo nella pratica clinica.

Parole chiave: Vericiguat; Scompenso cardiaco; *Worsening Heart Failure*; Ossido nitrico; Guanilato ciclasi.

Quadruple therapy has dramatically improved the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Nevertheless, a substantial proportion of patients continue to experience worsening heart failure events, recurrent hospitalizations and increased cardiovascular mortality.
Vericiguat is the first soluble guanylate cyclase stimulator approved for chronic symptomatic heart failure. By restoring the impaired nitric oxide – soluble guanylate cyclase – cyclic GMP pathway, it targets one of the major pathophysiological mechanisms involved in heart failure progression.
This review summarizes the biological rationale for vericiguat therapy, discusses the evidence from the VICTORIA and VICTOR trials, examines its current position within international guidelines and explores its future role in clinical practice.

Keywords: *Vericiguat; Heart Failure; Worsening Heart Failure; Nitric Oxide; Soluble Guanylate Cyclase.*

INTRODUZIONE

Negli ultimi quindici anni il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco ha conosciuto una delle evoluzioni più importanti nella storia della cardiologia moderna. L'introduzione della cosiddetta *quadruple therapy*, costituita da inibitori del sistema renina-angiotensina-neprilisina (ARNI) o ACE-inibitori/ARB, β-bloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), ha modificato in maniera sostanziale la storia naturale della malattia [1].

La riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni ottenuta da queste quattro classi farmacologiche rappresenta uno dei maggiori successi della medicina cardiovascolare contemporanea. Tuttavia, nonostante tali progressi, permane un'importante quota di rischio residuo.

Una percentuale significativa di pazienti continua, infatti, ad andare incontro a episodi di peggioramento clinico (*worsening heart failure*), caratterizzati da incremento della terapia diuretica, accessi in Pronto Soccorso, ricoveri per scompenso e progressiva riduzione della sopravvivenza.

Ogni episodio di peggioramento rappresenta un momento cruciale nella storia della malattia. Più che un semplice evento acuto, costituisce infatti l'espressione di una progressione biologica dello scompenso cardiaco che determina un deterioramento irreversibile della funzione ventricolare e della prognosi.

È proprio in questo scenario che nasce l'interesse verso nuove strategie terapeutiche capaci di agire su meccanismi fisiopatologici differenti rispetto ai quattro pilastri tradizionali.

Tra queste, il vericiguat rappresenta probabilmente la novità più interessante degli ultimi anni.

DALLA NITROGLICERINA AL VERICIGUAT: UNA STORIA LUNGA QUASI DUE SECOLI

La storia del vericiguat non inizia nel XXI secolo.

Le sue radici affondano in una delle più affascinanti vicende della chimica e della medicina moderna.

Nel 1847 il chimico torinese **Ascanio Sobrero** sintetizzò per la prima volta la nitroglicerina. L'interesse iniziale era esclusivamente chimico e militare: la sostanza appariva estremamente instabile e potenzialmente utilizzabile come esplosivo.

Durante gli esperimenti Sobrero osservò casualmente un fenomeno destinato a cambiare la medicina cardiovascolare: la comparsa di una violenta cefalea dopo l'esposizione alla sostanza.

Quella che sembrava una semplice curiosità sperimentale rappresentava in realtà la prima osservazione degli effetti biologici della nitroglicerina sulla vasodilatazione.

Pochi anni più tardi Alfred Nobel riuscì a stabilizzare la nitroglicerina attraverso l'impiego della farina fossile, dando origine alla dinamite.

L'invenzione trasformò Nobel in uno degli imprenditori più ricchi del XIX secolo.

È interessante ricordare come Nobel abbia sempre riconosciuto il contributo scientifico di Sobrero, attribuendogli un sostegno economico e riconoscendone il ruolo fondamentale nello sviluppo della nuova tecnologia.

La storia assunse poi una svolta inattesa.

Nel 1888 un quotidiano francese pubblicò erroneamente il necrologio di Alfred Nobel dopo la morte del fratello Ludwig, titolando: *"Il mercante della morte è morto"*.

Leggere in vita il proprio necrologio ebbe un impatto enorme su Nobel, che comprese come la propria figura sarebbe stata ricordata esclusivamente per l'invenzione di uno strumento di distruzione.

Fu probabilmente questo episodio a spingerlo a destinare gran parte del proprio patrimonio alla nascita dei Premi Nobel.

La storia si chiude simbolicamente oltre un secolo più tardi.

Nel 1998 Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad ricevettero il Premio Nobel per la Medicina grazie alla scoperta del ruolo dell'ossido nitrico come molecola segnale del sistema cardiovascolare.

Quella intuizione consentì di comprendere finalmente il meccanismo d'azione della nitroglicerina, identificando nella via dell'ossido nitrico-guanilato

ciclasi-GMP ciclico uno dei principali sistemi regolatori della funzione vascolare.

Da quella stessa via fisiopatologica sono nati alcuni dei farmaci più importanti della medicina contemporanea.

Tra questi il sildenafil, inizialmente sviluppato come antianginoso e successivamente divenuto uno dei farmaci più conosciuti al mondo grazie agli effetti osservati sulla funzione erettile.

Oggi il vericiguat rappresenta l'ultima evoluzione di questa lunga storia scientifica.

Per la prima volta non ci si limita più a fornire un donatore di ossido nitrico, ma si interviene direttamente sul bersaglio intracellulare della via di segnalazione, stimolando la guanilato ciclasi solubile e ripristinando un pathway profondamente alterato nello scompenso cardiaco cronico.

LA VIA NO-SGC-CGMP NELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'ossido nitrico rappresenta uno dei principali mediatori dell'omeostasi cardiovascolare.

In condizioni fisiologiche esso viene prodotto dall'endotelio attraverso l'enzima nitric oxide synthase endoteliale (eNOS).

Una volta diffuso nelle cellule muscolari lisce vascolari, l'ossido nitrico si lega al gruppo eme della guanilato ciclasi solubile (sGC), determinandone l'attivazione.

L'enzima converte il GTP in guanosin monofosfato ciclico (cGMP), un secondo messaggero intracellulare che esercita numerosi effetti favorevoli:

- vasodilatazione;
- miglioramento della funzione endoteliale;
- riduzione dello stress ossidativo;
- inibizione dell'aggregazione piastrinica;
- attenuazione della risposta infiammatoria;
- riduzione della fibrosi miocardica;
- limitazione dell'ipertrofia ventricolare;
- protezione della funzione renale.

Nello scompenso cardiaco cronico questa via risulta profondamente compromessa.

Lo stato infiammatorio cronico, l'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno e la progressiva disfunzione endoteliale determinano una marcata riduzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico.

Parallelamente, lo stress ossidativo induce l'ossidazione della guanilato ciclasi solubile, rendendola progressivamente meno sensibile allo stimolo fisiologico dell'ossido nitrico.

Ne deriva una riduzione della produzione intracellulare di cGMP con conseguente perdita degli effetti protettivi esercitati da questo sistema.

Il risultato finale è la progressiva amplificazione di tutti i principali meccanismi patologici dello scompenso cardiaco: rimodellamento ventricolare, fibrosi, disfunzione endoteliale, infiammazione sistemica e deterioramento della funzione renale.

Questa alterazione costituisce uno dei principali meccanismi biologici del cosiddetto rischio residuo che permane anche nei pazienti correttamente trattati con la quadrupla terapia.

È proprio su questo pathway che agisce il vericiguat, inaugurando un approccio farmacologico completamente differente rispetto alle altre classi terapeutiche disponibili.

IL MECCANISMO D'AZIONE DEL VERICIGUAT: UN NUOVO BERSAGLIO TERAPEUTICO

La comprensione del ruolo della via dell'ossido nitrico nello scompenso cardiaco ha aperto la strada allo sviluppo di molecole capaci non semplicemente di sostituire il deficit di NO, ma di intervenire direttamente sul suo principale effettore intracellulare.

Il vericiguat appartiene alla classe degli **stimolatori della guanilato ciclasi solubile (soluble guanylate cyclase, sGC stimulators)** ed esercita un duplice meccanismo d'azione.

Da un lato aumenta direttamente l'attività della guanilato ciclasi solubile anche in presenza di basse concentrazioni di ossido nitrico; dall'altro ne incrementa la sensibilità nei confronti dell'NO endogeno. Ne consegue un aumento della produzione intracellulare di GMP ciclico (cGMP), con il ripristino di una serie di effetti biologici favorevoli compromessi nello scompenso cardiaco cronico.

L'incremento del cGMP determina infatti:

- miglioramento della funzione endoteliale;
- riduzione dello stress ossidativo;
- attenuazione della risposta infiammatoria;
- limitazione della fibrosi miocardica;
- riduzione dell'ipertrofia ventricolare;
- miglioramento della funzione vascolare;
- effetti protettivi sulla microcircolazione renale.

Si tratta quindi di un meccanismo completamente differente rispetto alle altre classi farmacologiche oggi impiegate nello scompenso cardiaco (**Figura 1** e **2**).

Figura 1

Meccanismo d'azione Vericiguat.

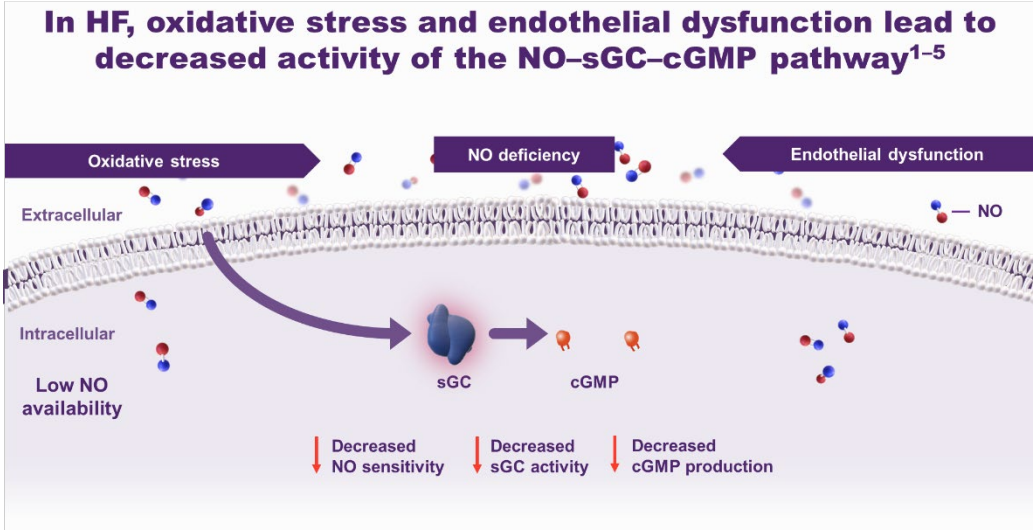
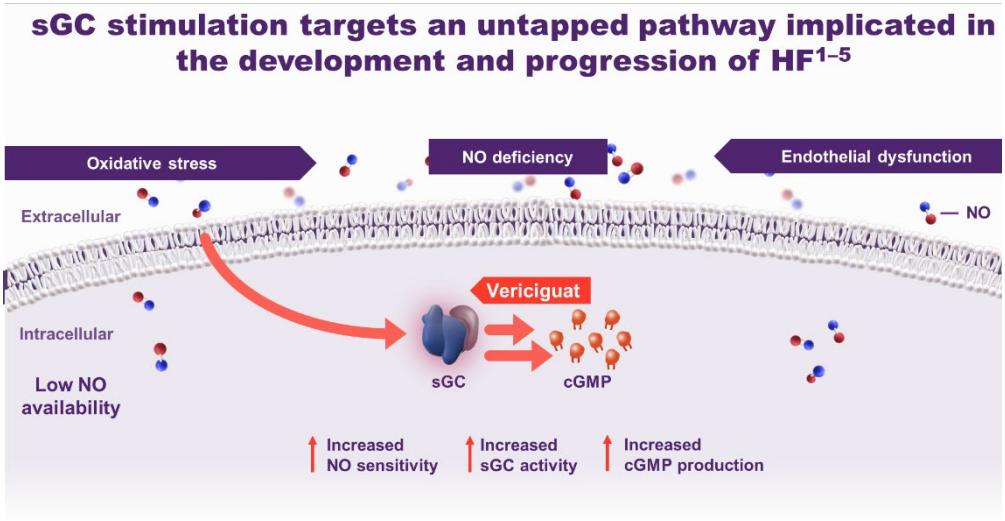


Figura 2

Meccanismo d'azione Vericiguat.



Gli ACE-inibitori, gli ARNI e gli antagonisti del sistema renina-angiotensina agiscono prevalentemente sull'attivazione neuro-ormonale; i β-bloccanti contrastano l'iperattivazione simpatica; gli antagonisti dei mineralcorticoidi limitano gli effetti dell'aldosterone; gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 esercitano una molteplicità di effetti emodinamici, metabolici e renali.

Il vericiguat interviene invece su un pathway fisiopatologico differente e sostanzialmente complementare, motivo per cui può teoricamente integrare gli effetti della quadrupla terapia piuttosto che sovrapporsi ad essa.

IL RISCHIO RESIDUO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'introduzione della quadrupla terapia ha profondamente modificato la prognosi dei pazienti con HFrEF.

Le metanalisi disponibili dimostrano riduzioni di mortalità cardiovascolare superiori al 60% rispetto alla terapia convenzionale di vent'anni fa.

Tuttavia, la storia naturale dello scompenso cardiaco continua a essere caratterizzata da una progressione clinica che nessuna terapia è ancora riuscita ad arrestare completamente.

Anche nei pazienti trattati secondo le linee guida permane infatti un rischio residuo tutt'altro che trascurabile.

Studi osservazionali mostrano come circa un paziente su sette sviluppi un episodio di peggioramento clinico nell'arco di un anno e che quasi un quarto uno su quattro presenti una recidiva entro i due anni successivi.

Il dato forse più rilevante riguarda il significato prognostico di questi eventi.

Ogni episodio di peggioramento determina infatti una riduzione progressiva della sopravvivenza.

La classica rappresentazione proposta da Gheorghiade e collaboratori descrive efficacemente questo fenomeno: ogni ospedalizzazione comporta un ulteriore gradino discendente della curva di sopravvivenza, rendendo sempre più difficile il recupero clinico del paziente.

Lo scompenso cardiaco non evolve quindi in maniera lineare, ma attraverso una successione di eventi di destabilizzazione che accelerano il rimodellamento ventricolare, aumentano la fragilità biologica e determinano un progressivo deterioramento della prognosi.

Da questa osservazione nasce il moderno concetto di **Worsening Heart Failure (WHF)**.

IL CONCETTO DI WORSENING HEART FAILURE

Negli ultimi anni la definizione di peggioramento dello scompenso cardiaco si è progressivamente ampliata.

Storicamente il worsening heart failure coincideva quasi esclusivamente con il ricovero ospedaliero.

Questa impostazione si è però dimostrata limitante.

Oggi sappiamo infatti che la progressione della malattia può manifestarsi molto prima dell'ospedalizzazione.

Le più recenti consensus internazionali identificano come worsening heart failure anche situazioni quali:

- incremento della terapia diuretica;
- necessità di somministrazione endovenosa di diuretici in regime ambulatoriale;
- accesso al Pronto Soccorso senza ricovero;
- peggioramento della classe NYHA;
- incremento significativo dei peptidi natriuretici;
- alert provenienti dai dispositivi impiantabili;
- evidenza clinica di congestione persistente.

Questa nuova definizione ha importanti implicazioni terapeutiche.

Intervenire nelle fasi iniziali della destabilizzazione significa infatti trattare

il paziente prima che la progressione della malattia diventi irreversibile.

È proprio questa popolazione che rappresenta il principale target terapeutico del vericiguat[2].

LO STUDIO VICTORIA

Lo studio **VICTORIA** rappresenta il trial registrativo che ha portato all'approvazione del vericiguat nello scompenso cardiaco.

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato oltre 5.000 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico con frazione di eiezione ridotta.

L'elemento distintivo dello studio riguarda la selezione della popolazione.

Diversamente dai precedenti grandi trial sullo scompenso cardiaco, il VICTORIA ha incluso esclusivamente pazienti con **recente peggioramento clinico**, definito da:

- ricovero per scompenso nei sei mesi precedenti oppure
- necessità di terapia diuretica endovenosa nei tre mesi precedenti.

Si trattava quindi di pazienti ad altissimo rischio.

Rispetto ai principali studi che hanno definito la moderna terapia dello scompenso cardiaco, i soggetti arruolati nel VICTORIA presentavano caratteristiche di maggiore gravità.

Tra queste:

- valori di NT-proBNP significativamente più elevati;
- maggiore prevalenza di classe NYHA III-IV;
- peggiore funzione renale;
- maggiore frequenza di fibrillazione atriale;
- più elevata incidenza di precedenti ospedalizzazioni.

Queste caratteristiche spiegano perché il follow-up dello studio sia stato relativamente breve (circa 11 mesi): l'elevata frequenza di eventi consentiva infatti di raggiungere rapidamente la potenza statistica prevista.

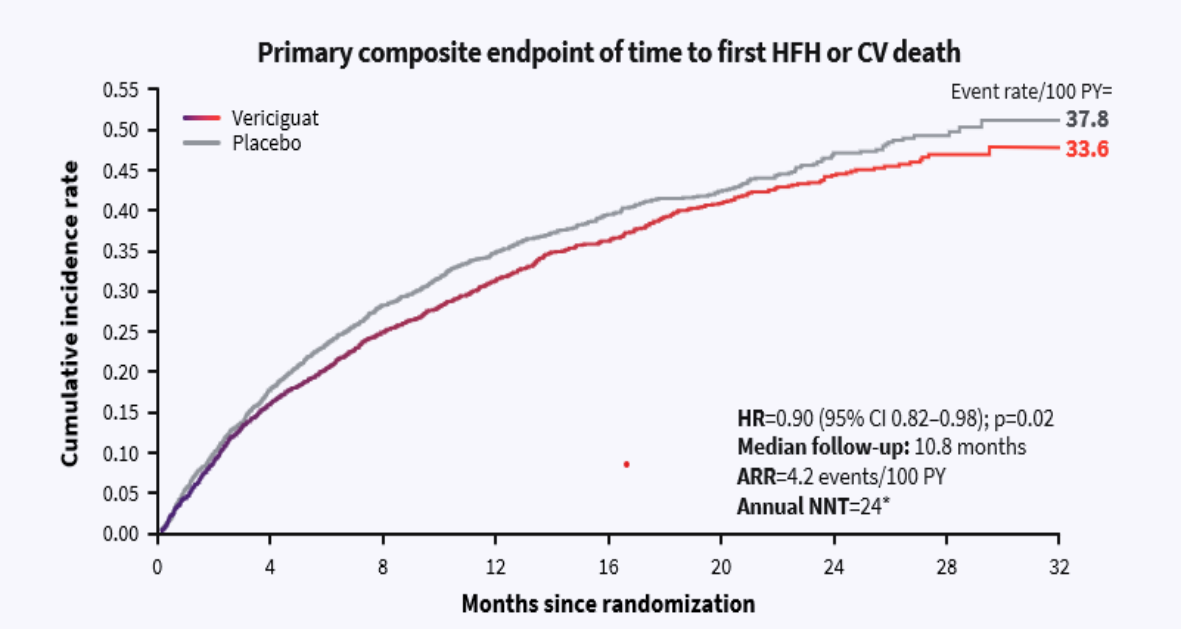
L'endpoint primario era costituito dal composito di:

- morte cardiovascolare;
- prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Il trial ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint composito con un **hazard ratio di 0,90**, corrispondente a una riduzione relativa del rischio del 10% (**Figura 3**).

Figura 3

Endpoint primario composito Trial Victoria [1].



Il Number Needed to Treat (NNT) è risultato pari a circa 24 pazienti trattati per un anno per prevenire un evento dell'endpoint primario.

L'effetto favorevole è stato prevalentemente sostenuto dalla riduzione delle riospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

La riduzione della mortalità cardiovascolare, pur mostrando un trend favorevole, non ha raggiunto la significatività statistica come endpoint indipendente.

Questo risultato merita alcune considerazioni.

Una lettura superficiale potrebbe portare a considerare il beneficio del vericiguat relativamente modesto.

In realtà il contesto clinico dello studio suggerisce un'interpretazione differente.

I pazienti del VICTORIA rappresentavano probabilmente la popolazione più grave mai inclusa in un trial farmacologico sullo scompenso cardiaco.

L'elevatissimo rischio basale comportava inevitabilmente una maggiore difficoltà nel dimostrare ampie riduzioni assolute di mortalità.

È inoltre importante ricordare che il trattamento veniva aggiunto a una terapia già ottimizzata secondo gli standard dell'epoca.

Pertanto, ottenere una riduzione del 10% dell'endpoint composito in una popolazione così avanzata assume un significato clinico rilevante.

Un ulteriore elemento di interesse deriva dalle analisi di sottogruppo.

Il beneficio risultava infatti più evidente nei pazienti:

- con valori intermedi di NT-proBNP;
- non ancora in fase terminale di malattia;
- con funzione renale relativamente conservata;
- nei quali il peggioramento clinico era recente ma non ancora evoluto verso uno scompenso refrattario.

Questo suggerisce che il momento ottimale per introdurre il vericiguat non coincida con le fasi più avanzate della malattia, bensì con l'inizio della progressione clinica.

Il principale insegnamento del VICTORIA non consiste solamente nella dimostrazione dell'efficacia del vericiguat, ma nell'identificazione di una nuova categoria di pazienti.

Il concetto di *recent worsening heart failure* è entrato progressivamente nella pratica clinica e nelle linee guida come momento cruciale per una rivalutazione terapeutica.

Il paziente che poche settimane prima ha richiesto un incremento della terapia diuretica, un accesso in Pronto Soccorso o un ricovero per congestione non deve essere considerato semplicemente "stabilizzato", ma come un soggetto ancora esposto a un rischio elevato di nuovi eventi.

In questa finestra temporale il vericiguat trova il proprio razionale fisiopatologico e clinico, rappresentando un'opportunità terapeutica aggiuntiva per ridurre il rischio di ulteriori destabilizzazioni.

LO STUDIO VICTOR: UN TRIAL NEGATIVO O UN'OPPORTUNITÀ PER COMPRENDERE MEGLIO IL RUOLO DEL VERICIGUAT?

Dopo i risultati dello studio VICTORIA, era naturale chiedersi se il beneficio osservato potesse essere esteso anche ai pazienti con scompenso cardiaco cronico apparentemente stabile.

Da questa ipotesi è nato lo studio **VICTOR**, progettato con l'obiettivo di valutare l'efficacia del vericiguat in una popolazione differente rispetto a quella arruolata nel VICTORIA.

Se quest'ultimo aveva selezionato pazienti con recente episodio di peggioramento clinico, il VICTOR si proponeva invece di verificare se l'attivazione della via NO-sGC-cGMP potesse migliorare la prognosi anche nei pazienti ambulatoriali in condizioni cliniche stabili.

Si trattava di un quesito estremamente rilevante.

Se positivo, avrebbe infatti esteso considerevolmente l'indicazione del farmaco, consentendone un impiego molto più ampio nella popolazione con HFrEF.

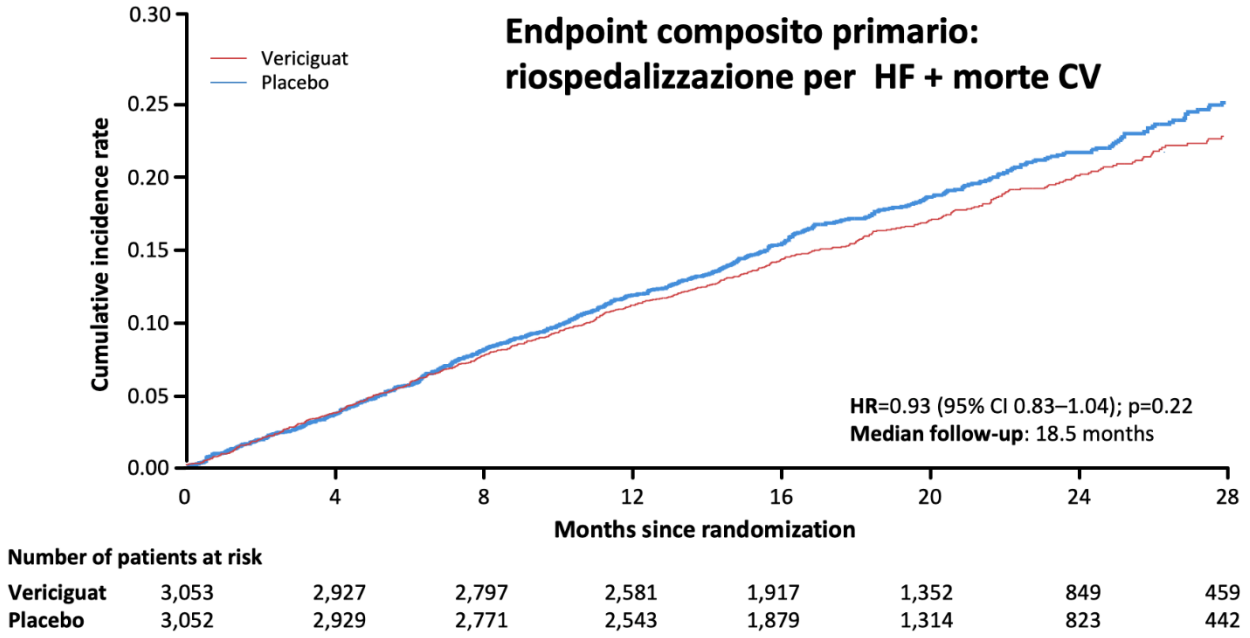
Lo studio ha arruolato circa 6.000 pazienti, randomizzati a ricevere vericiguat oppure placebo in aggiunta alla terapia ottimale.

Il follow-up medio previsto era di circa ventidue mesi.

Tuttavia, durante l'analisi ad interim, il trial è stato interrotto anticipatamente per **futility**, poiché non era stato raggiunto l'endpoint composito primario costituito da morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (**Figura 4**).

Figura 4

Endpoint primario composito Trial Victor.



Da un punto di vista strettamente metodologico, il risultato è stato quindi considerato negativo.

Una lettura più approfondita, tuttavia, suggerisce considerazioni decisamente più articolate.

Il primo elemento da sottolineare riguarda le caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi.

Contrariamente al VICTORIA, il VICTOR ha selezionato soggetti molto più stabili.

Circa la metà dei pazienti non era mai stata ricoverata per scompenso cardiaco.

Quasi un terzo non assumeva terapia diuretica.

La maggioranza presentava una classe NYHA II e una funzione ventricolare relativamente conservata rispetto ai pazienti del VICTORIA.

Si trattava quindi di una popolazione con un rischio di eventi decisamente inferiore.

Questo aspetto ha inevitabilmente ridotto la probabilità di dimostrare un vantaggio statisticamente significativo dell'intervento farmacologico.

Ma esiste un secondo elemento, probabilmente ancora più importante.

Il VICTOR rappresenta, ad oggi, lo studio condotto nella popolazione con scompenso cardiaco meglio trattata della storia.

La quasi totalità dei pazienti assumeva la terapia raccomandata dalle linee guida.

Particolarmente rilevante era l'elevata diffusione degli inibitori SGLT2.

Circa il 60% dei pazienti era infatti già trattato con questa classe farmacologica, una percentuale nettamente superiore rispetto a quella presente nei trial precedenti.

L'impiego esteso della quadrupla terapia ha inevitabilmente determinato una significativa riduzione del rischio residuo.

In altre parole, il margine disponibile per dimostrare un ulteriore beneficio terapeutico risultava inevitabilmente molto più limitato.

Questo rappresenta un elemento fondamentale nell'interpretazione dei risultati.

Un farmaco può infatti non raggiungere la significatività statistica non necessariamente perché inefficace, ma perché inserito in una popolazione già trattata in maniera estremamente efficace.

Uno degli aspetti più interessanti del VICTOR riguarda l'analisi degli endpoint secondari.

Sebbene l'endpoint composito primario non sia stato raggiunto, lo studio ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause.

Dal punto di vista metodologico è noto che il mancato raggiungimento dell'endpoint primario impedisce di attribuire significatività statistica agli endpoint successivi nella gerarchia predefinita.

Questa regola è fondamentale per evitare interpretazioni arbitrarie dei risultati.

Tuttavia, quando l'endpoint riguarda la mortalità, il dato merita comunque una riflessione.

La morte rappresenta infatti un evento clinicamente oggettivo, difficilmente influenzabile da interpretazioni soggettive o da errori di classificazione.

Pur non consentendo di modificare le indicazioni delle linee guida, tale osservazione suggerisce l'esistenza di un possibile beneficio biologico che merita ulteriori approfondimenti.

È proprio da questi risultati che potranno nascere i futuri studi dedicati a sottogruppi selezionati di pazienti.

Definire il VICTOR semplicemente come uno studio negativo rischia probabilmente di essere riduttivo.

Lo studio ha infatti dimostrato che il beneficio del vericiguat non è uniforme lungo tutta la storia naturale dello scompenso cardiaco.

Esiste verosimilmente una "finestra terapeutica" nella quale il farmaco esercita la propria massima efficacia.

Questa finestra sembra collocarsi immediatamente dopo un episodio di peggioramento clinico, quando il paziente non è ancora evoluto verso una fase avanzata e irreversibile della malattia.

Si tratta di un concetto perfettamente coerente con la fisiopatologia dello scompenso.

Il worsening heart failure rappresenta infatti una fase caratterizzata da intensa attivazione infiammatoria, stress ossidativo e progressione del rimodellamento ventricolare.

È plausibile che proprio in questa fase il ripristino della via NO–sGC–cGMP possa determinare il massimo beneficio biologico.

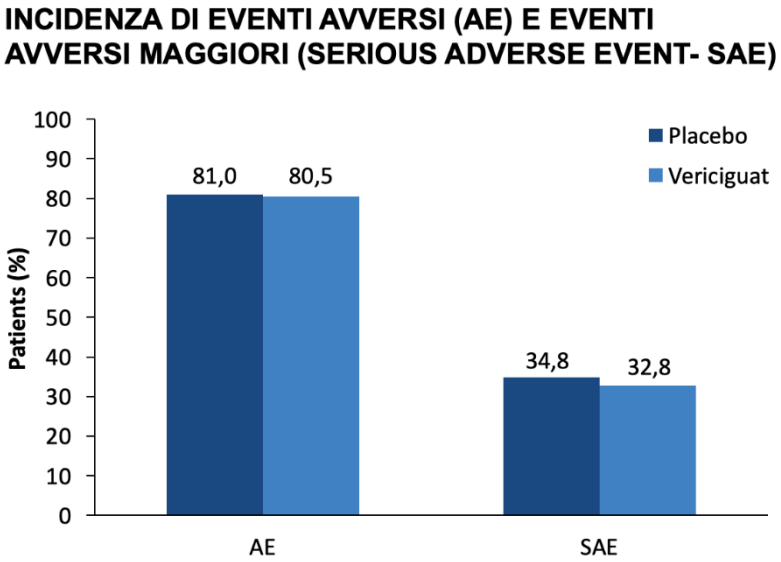
Al contrario, nei pazienti completamente stabili oppure nelle fasi terminali della malattia, il contributo aggiuntivo del farmaco potrebbe risultare inevitabilmente più contenuto.

SICUREZZA, TOLLERABILITÀ E TITOLAZIONE

Uno degli aspetti più favorevoli del vericiguat riguarda il suo profilo di sicurezza [3].

Nei principali studi clinici il farmaco ha dimostrato una tollerabilità estremamente elevata, con un'incidenza di eventi avversi sostanzialmente sovrapponibile al placebo (**Figura 5**).

Figura 5
Eventi avversi e SAE [1].

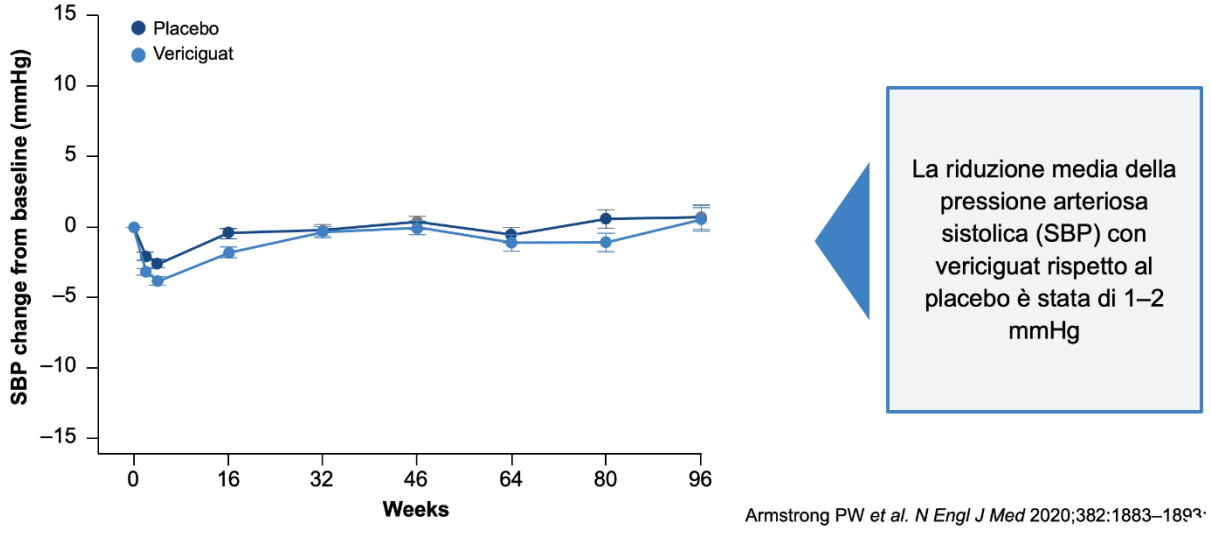


L'effetto emodinamico è relativamente modesto.

La riduzione media della pressione arteriosa sistolica è generalmente inferiore a 2 mmHg, rendendo il trattamento utilizzabile anche in pazienti con valori pressori non particolarmente elevati.

Particolare attenzione deve essere posta nei soggetti con pressione sistolica persistentemente inferiore a 100 mmHg, nei quali è consigliabile una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio (**Figura 6**).

Figura 6
Andamento della pressione arteriosa sistolica [1].



Un ulteriore elemento favorevole riguarda la funzione renale.

A differenza di altre classi farmacologiche, il vericiguat non determina peggioramenti clinicamente significativi della filtrazione glomerulare né incrementi rilevanti della creatinina sierica.

Questa caratteristica ne facilita l'impiego anche nei pazienti con insufficienza renale cronica moderata [4].

Analogamente, l'incidenza di iperkaliemia, sincope e sospensione della terapia per eventi avversi risulta molto contenuta.

Nel complesso, il profilo di sicurezza del farmaco rappresenta uno dei suoi principali punti di forza.

Lo schema registrativo prevede l'inizio della terapia con 2,5 mg una volta al giorno, seguito da incrementi progressivi fino al dosaggio target di 10 mg.

Tuttavia, dati più recenti hanno dimostrato come molti pazienti possano iniziare direttamente con la dose di 5 mg senza un aumento significativo degli effetti collaterali.

Questa strategia consente di raggiungere più rapidamente il dosaggio efficace, migliorando anche l'aderenza terapeutica.

Poiché gli studi hanno evidenziato un'ottima tollerabilità della dose piena, la tendenza attuale è quella di accelerare la titolazione ogniqualvolta le condizioni cliniche del paziente lo consentano.

IL VERICIGUAT PUÒ ESSERE CONSIDERATO IL "QUINTO PILASTRO"?

La definizione di "quinto pilastro" della terapia dello scompenso cardiaco è entrata progressivamente nel linguaggio scientifico e nella pratica clinica, ma richiede una riflessione critica [5].

Se definiamo un pilastro come una terapia fondamentale, dotata di robuste evidenze di riduzione della mortalità e raccomandata universalmente in tutti i pazienti con HFrEF, il vericiguat non possiede, allo stato attuale delle conoscenze, caratteristiche tali da poter essere equiparato agli ARNI, ai β-bloccanti, agli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e agli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

Queste quattro classi farmacologiche costituiscono infatti la base imprescindibile del trattamento dello scompenso cardiaco cronico e rappresentano la terapia raccomandata in tutti i pazienti eleggibili.

Il vericiguat occupa invece una posizione diversa.

Le sue indicazioni derivano principalmente dallo studio VICTORIA e riguardano una popolazione accuratamente selezionata: pazienti con recente episodio di worsening heart failure nonostante terapia medica ottimizzata.

In questa categoria di soggetti il farmaco ha dimostrato di ridurre il rischio di morte cardiovascolare e riospedalizzazione, offrendo un beneficio aggiuntivo rispetto alle terapie convenzionali.

Pertanto, parlare di "quinto pilastro" può risultare corretto solo se il termine viene interpretato in una prospettiva diversa.

Non come una colonna portante della terapia di tutti i pazienti con scompenso cardiaco, ma come un ulteriore elemento strutturale capace di rafforzare l'intero percorso terapeutico nei soggetti ad elevato rischio residuo.

Da questo punto di vista il vericiguat rappresenta una strategia complementare e non alternativa alla quadrupla terapia.

Alla luce delle evidenze disponibili, l'utilizzo del vericiguat dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con:

- scompenso cardiaco con frazione di eiezione ≤ 45%;
- terapia farmacologica già ottimizzata secondo le linee guida;
- recente episodio di worsening heart failure;
- rischio residuo persistente;
- funzione renale compatibile con il trattamento;
- assenza di ipotensione sintomatica significativa.

La scelta del momento terapeutico appare probabilmente ancora più importante della scelta del paziente.

I dati disponibili suggeriscono infatti che il massimo beneficio si osservi nelle settimane successive

alla destabilizzazione clinica, quando il processo di rimodellamento ventricolare è ancora suscettibile di essere modificato [6].

Rimandare l'introduzione del farmaco a fasi più avanzate della malattia potrebbe ridurne l'efficacia.

Parallelamente, un impiego indiscriminato nei pazienti completamente stabili non trova, allo stato attuale delle evidenze, un supporto sufficiente (**Figura 7**).

Figura 7
Vericiguat quinto pilastro?



CONCLUSIONI

Negli ultimi vent'anni il trattamento dello scompenso cardiaco ha conosciuto un'evoluzione straordinaria, passando da un approccio prevalentemente sintomatico a una strategia capace di modificare la storia naturale della malattia [7].

L'introduzione della quadrupla terapia ha ridotto in maniera significativa mortalità e ospedalizzazioni.

Tuttavia, una quota importante di pazienti continua a manifestare episodi di worsening heart failure, confermando l'esistenza di un rilevante rischio residuo.

Il vericiguat nasce proprio per rispondere a questa esigenza clinica [8].

Attraverso la stimolazione della guanilato ciclasi solubile e il ripristino della via dell'ossido nitrico, il farmaco introduce un meccanismo d'azione completamente nuovo rispetto alle classi farmacologiche tradizionali.

Lo studio VICTORIA ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte cardiovascolare e riospedalizzazione nei pazienti con recente peggioramento clinico.

Lo studio VICTOR non ha confermato tale beneficio nella popolazione stabile, ma ha fornito importanti indicazioni sulla selezione dei pazienti e sul momento ottimale di introduzione della terapia.

Alla luce delle conoscenze attuali, il vericiguat non può essere considerato un quinto pilastro nel senso tradizionale del termine [9].

Può però rappresentare un quinto elemento della moderna strategia terapeutica dello scompenso cardiaco, destinato a integrare la quadrupla terapia nei pazienti che, pur correttamente trattati, continuano a presentare un elevato rischio di progressione della malattia [10].

Più che una nuova colonna portante, il vericiguat costituisce oggi una nuova opportunità terapeutica.

Ed è probabilmente proprio questa la sua più corretta collocazione nella cardiologia contemporanea.

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020; 382: 1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022; 145: e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
4. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, et al. Current management and future directions for the treatment of patients hospitalized for heart failure with low blood pressure. Heart Fail Rev. 2013; 18: 107-122. DOI: 10.1007/s10741-012-9315-1.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021; 27: 387-413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
6. Butler J, Anker SD, Packer M. Redefining heart failure with a reduced ejection fraction. JAMA. 2019; 322: 1761-1762. DOI: 10.1001/jama.2019.15600.
7. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. Heart Fail Rev. 2013; 18: 123-134. DOI: 10.1007/s10741-012-9323-1.
8. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015; 385: 812-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
9. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. JAMA Cardiol. 2018; 3: 252-259. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250.
10. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. Lancet. 2017; 390: 1981-1995. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott Sergio Agosti
Ronco Scrivia
Corso Italia 116 (GE)
E-mail: agostisergio79@gmail.com

Management of heart failure in the elderly, complex, and frail patient. What are the management peculiarities?

La gestione dello scompenso cardiaco nel paziente anziano, complesso, fragile. Quali peculiarità gestionali?

Mario Bo

SCU Geriatria, Dipartimento Scienze Mediche, Città della Salute e della Scienza, Molinette, Torino

ABSTRACT

Most patients with heart failure (HF) are elderly. Regardless of their advanced age, they are characterized by a heterogeneous general health status (comorbidities, frailty, functional and cognitive limitations), making a standardized care approach highly challenging. In this article, we will outline the main characteristics of elderly patients with heart failure, looking at: the diagnostic challenges (especially for patients with preserved ejection fraction); the uncertainties in treatment decisions resulting from the systematic exclusion of these patients from clinical trials and large registries; the need for an individualized clinical approach that takes a comprehensive view of the patient with heart disease; and, finally, the geriatric approach to these patients.

Keywords: Heart failure; Elderly patient; Frailty; Individualized care.

Heart failure (HF) is a typical disease of the elderly: incidence and prevalence of HF increase exponentially after the age of 60 [1] and the average age of hospitalized patients is around 80 years [2], most of whom are treated in General Medicine and Geriatrics departments [3].

In these patients, the clinical diagnosis of HF is often complicated by multiple concomitant pathologies and by the uncertainty in attributing common symptoms and/or signs to a cardiac cause rather than to one of the concomitant pathologies [2]. Furthermore, while the diagnosis of HF with reduced ejection fraction (EF) (HFrEF) according to the ESC guidelines [4] is simple, that of HF with preserved EF (HFpEF) is more complex [5,6] also due to the uncertainties regarding the best diagnostic cut-offs for atrial natriuretic peptides (NTproBNP) in this age group [7,8]. These diagnostic uncertainties depend on several concomitant conditions: 1) there is no conceptual model that identifies a common etiopathogenetic and physiopathological mechanism for the different and heterogeneous cardiac pathologies with preserved EF [9,10,11]; 2) some common pathophysiological changes of the aging heart (ventricular hypertrophy and left atrial dilation) by themselves may qualify the patient with HFpEF according to the ESC guidelines [12]; 3) even the attempt at phenotyping HFpEF has produced partly discordant results (13,14).

Therefore, at present, HFpEF remains a complex syndrome [11] and difficult to trace back to a uniform physiopathological model. HFpEF appears as a sort of large container within which are included persons with at most only senile physiopathological modifications and a vast group of heart diseases characterized by a preserved EF, but with heterogeneous causal physiopathological elements. Such a situation obviously does not lend itself to general recommendations in terms of therapeutic interventions and implies the non-negligible risk of medicalising those who should not be treated (overtreatment) and, at

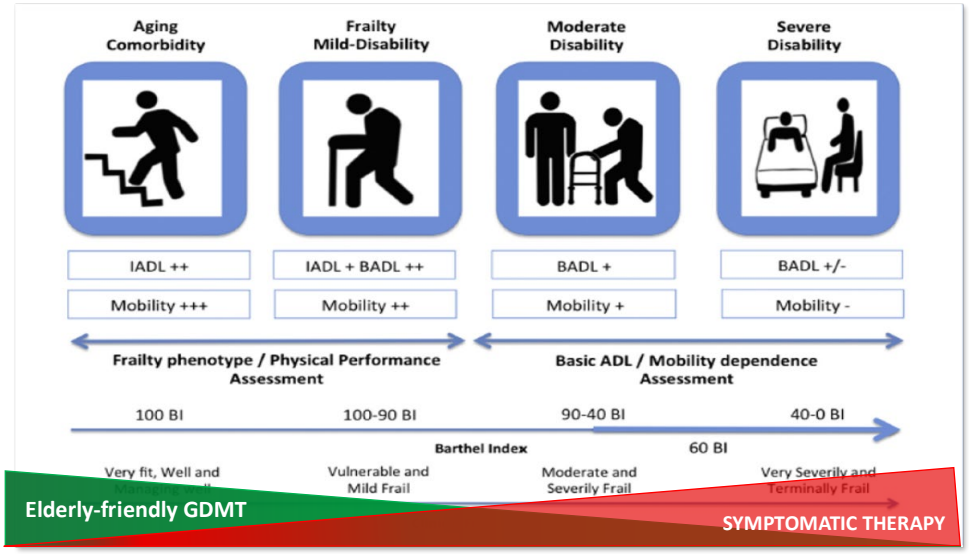
the same time, of not treating other patients optimally (undertreatment) [15]. In this context, the use of age-specific cut-offs for NTproBNP (>1800 in patients aged 75 years or older) allows for the optimization of diagnostic specificity in hospitalized patients [7].

However, the complexity of managing elderly patients with HF does not only depend on the uncertainties described. Even more relevant is the fact that the entire therapeutic approach for HF (be it HFrEF or HFpEF) is based on recommendations derived from randomized studies in which elderly people, and in particular those in the real world, are largely excluded [16]. Furthermore, the patients excluded from large randomized trials are those at greatest risk of death and adverse CV and non-CV events [17]. The scenario looks very similar also in the large international HF registries, which mainly include young-older patients, with good therapeutic adherence, and with a lower risk of mortality and adverse events [18]. Therefore, we should indiscriminately apply clinical and therapeutic evidence derived from studies that included "selected" and not representative patients to the heterogeneous scenario of real-world elderly HF patients. This "one size fits all" approach has been recognized as an "inequity" in the management of the health of the elderly [19], because of the lack of specific clinical and therapeutic evidence for the care process for the most disadvantaged patients.

What distinguishes the elderly patient from the adult patient and determines their clinical complexity? First, the extreme heterogeneity of the elderly population which, regardless of age, includes "fit & robust" individuals and "frail & vulnerable" patientsIn detail, we can attempt to summarize the main variables that characterize the elderly patient: 1) a complex medical history and the presence of multiple concomitant comorbidities, with the associated polypharmacy; 2) the physiopathological changes of the elderly organism, such as sensory deficits, risk or presence of malnutrition, sarcopenia and the alteration of the main homeostatic mechanisms, especially those that determine vascular autoregulation; 3) socio-environmental factors such as loneliness, isolation, and social and economic deprivation, which represent underestimated but important negative predictors in terms of health and clinical outcomes; 4) the so-called "geriatric syndromes" (depression, delirium, neurocognitive disorders, loss of functional autonomy, frailty, and risk of falls) which heavily influence prognosis as well as efficacy and safety of therapies. Even when taken individually, and even more so when considered as a whole, these conditions have a significant prognostic impact on residual life expectancy, quality of life, and in influencing the efficacy, futility, and potential harm of therapeutic interventions [20-25]. Therefore, in this patients' population, generalized and standardized approaches might be misleading, whereas individualized patient-centered assessments and interventions era recommended.

The Geriatric Multidimensional Assessment (GMA) represents the cornerstone of the evaluation of the elderly patient to define their complexity, needs, appropriate therapies and care settings but, unfortunately, this model cannot be exported outside the Geriatric settings. In recent years there has been an increasing diffusion of tools and scores that measure the presence and severity of "frailty". At today there are countless tools for the assessment of frailty, but the most commonly used in the cardiovascular field are those based on the accumulation of deficits such as the Frailty Index (FI) or the Clinical Frailty Scale (CFS), which are widely used to predict mortality risk and the "vulnerability" of elderly patients with HF [26, 27]. By improving the prognostic capacity compared to exclusively cardio-centric models these frailty scales allow for individualized interventions and treatments appropriate for each patient, as shown in **Figure 1**.

Figure 1
Modified from: International J. Cardiology 2016; 222: 62-71.



The European Society of Cardiology (ESC)[3] emphasizes a rapid progressive implementation of the indicated four therapeutic pillars for patients with HFrEF. This recommendation is based mainly on the results of the STRONG-HF study[28]. It should be highlighted that the mean age of study's participants was 61 years, that more than 80% of the ultra-selected patients were enrolled outside the Western world, and that these patients were followed weekly on an outpatient basis. This scenario is not representative at all of real-world HF patients, and that these evidences are not *sic et simpliciter* applicable to the general elderly population. In fact, several studies demonstrated how the deployment and implementation of the therapeutic armamentarium in elderly, frail patients is frequently made difficult by the need to interrupt some drugs for several clinical reasons – interfering comorbidities, intolerances, adverse events – and how these events occur more frequently in frail patients and in those on polypharmacotherapy[29-31]. In the elderly, the syllogism according to which the unfavorable outcome of treatments would depend on the failure to take the correct therapy is not always correct. A recent study that compared the clinical outcomes in patients < 80 and 80+ years with HFrEF in relation to the assumption of Guideline Based Medical Therapy (GBMT) demonstrated that the lower the adherence to GBMT the higher the incidence of unfavorable outcomes, but nevertheless the more limited use of GBMT in the elderly was not independently associated with unfavorable clinical outcomes[32]. In other words, in this heterogeneous sample of over-eighty-year-olds patients, it seems reasonable that some fit & healthy individuals likely gained the same therapeutic benefit observed in the adults patients, whereas others experienced incomplete benefits due to the impossibility of taking all the drugs, and still others may have experienced serious negative events from these drugs. Of note, an increase in overall mortality has paradoxically been observed since the introduction of recommendations for HF GBMT more than ten years ago. This unexpected finding once more underscore the weakness of a generalized and uniform therapeutic approach in such a complex population. By denying a person-centered approach to define the best net clinical benefit at an individual level, some patients will be exposed to an increase of the negative effects of these therapies[33]. These conclusions reinforce once

again the need for tailored and individualized patient-centered decision-making processes in elderly patients.

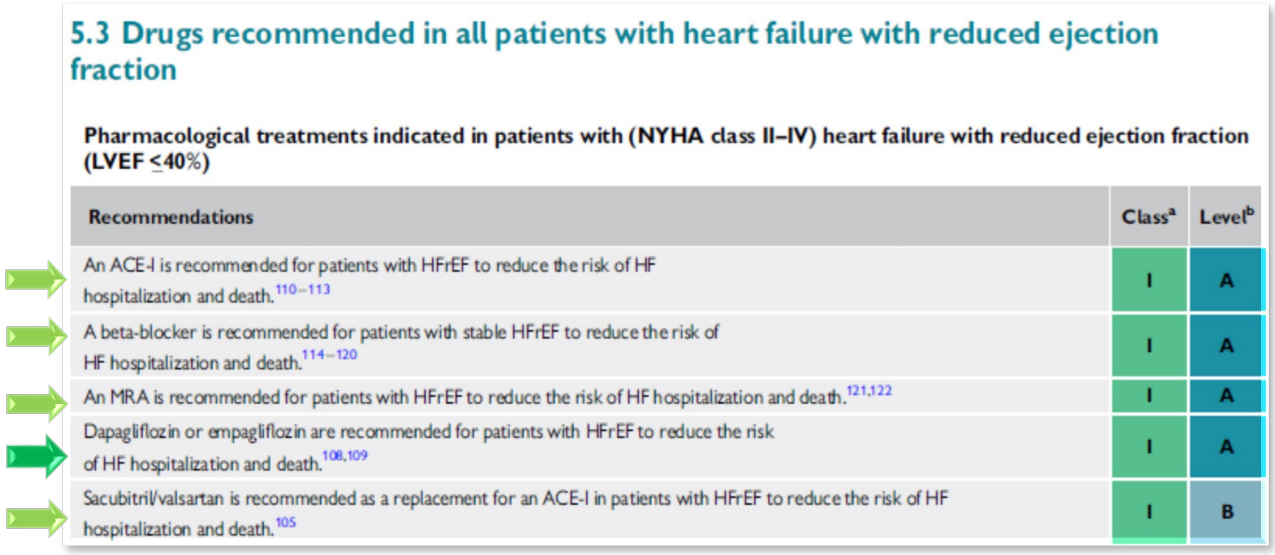
Furthermore, drugs' safety is invaluable in older patients. In fact, when a new drug is prescribed to an elderly person, the clinician's first concern should be the "safety" of that drug in "that" patient with "those" specific pathologies [34]. In this context, the introduction of the new SGLT2-Is has certainly represented a favorable turning point in the clinical management of patients with HF. These drugs have demonstrated for the first time their efficacy in reducing mortality and hospitalization in elderly patients with HFpEF [35]. The clinical benefit begins early after the start of therapy [36], is maintained and increases with the continuation of therapy [37], is increasingly significant in older patients [38] and in patients with an unfavorable clinical profile [36], and remains significant even in the most fragile patients [39]. The observational study AGING-HF [40] evaluated the clinical implications of the use of SGLT2-Is in HF patients with a mean age of 90 years, approximately 60% with chronic renal failure, 60% with HFpEF and with a mean comorbidity index of 8.2. Patients treated with SGLT2-Is had a significant reduction in the composite end-point (total mortality and hospitalizations) and in the single end-points, with an incidence of urinary tract infections double in treated patients compared to untreated patients (14% vs 7%) without other significantly increased adverse events but, at the same time, with a lower use of other drugs usually employed in these patients.

On this background, what is the current prevailing geriatric approach in the care of elderly patients with HF? For patients with HFrEF, our option is to start with an SGLT2-I and then, based on the patient's characteristics and clinical response, a gradual and sequential implementation of the other recommended "pillars" should be attempted in fit patients, always adopting an "elderly-friendly" approach to reduce the risk of adverse events. Meanwhile, in more vulnerable and frail patients, HF polytherapy should be limited to drugs with clear potential for symptomatic benefit and limited risk of adverse events (**Figure 1** and **Figure 2**).

For elderly patients with HFpEF, our current approach is to start with an SGLT2-I, but in this case, the option of adding additional drugs, regardless of the patient's general condition (**Figure 1**), is much more limited (**Figure 3**). Evidence regarding non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (ns-MRAs) is still scarce in real-world elderly patients. If the patient is not obese and/or diabetic, there is little evidence to initiate GLP-1 RA, while evidence of substantial clinical benefit with other drugs sometimes used (ARNI, beta-blockers, and steroid MRAs) is very weak in patients of this age, and with at least moderate risk of adverse effects, particularly in vulnerable and comorbid older patients.

Figure 2

Modified from: Eur. Heart J. 2021; 42: 3599-3726.



5.3 Drugs recommended in all patients with heart failure with reduced ejection fraction

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class[a]	Level[b]
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[110–113]	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[114–120]	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[121,122]	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[108,109]	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[105]	I	B

Figure 3

Modified from: JAMA Cardiology May 2025; 10(5).

Figure. Suggested Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Combination Medical Therapy for Heart Failure (HF) With Mildly Reduced Ejection Fraction (HFmrEF) or Preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Therapy	Day 1	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Clinical benefits
SGLTi	Initiate					20% RRR for CV death or HF hospitalization Improvement in patient-reported health status (mean 1- to 6-point improvement in KCCQ)
nsMRA[a]	Initiate	Titrate, as tolerated				16% RRR for CV death or worsening HF Improvement in patient-reported health status (mean 1.6-point improvement in KCCQ-TSS)
GLP-1RA (obesity)	Initiate	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	38% RRR for CV death or worsening HF Improvement in patient-reported health status (mean 6- to 8-point improvement in KCCQ-CSS)
ARNI, (EF <55%-60%)[b]	Initiate	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated			Potential 22% RRR for total HF hospitalization or CV death
Steroidal MRA[a] (nsMRA not feasible)	Initiate	Titrate, as tolerated				Potential 18% RRR for CV death, aborted cardiac arrest, and HF hospitalization among individuals in the Americas
β-Blocker (EF 41%-49%)[c]	Initiate	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated		Potential CV death benefit for patients in sinus rhythm

BIBLIOGRAFIA

1. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, Merlino L, Maggioni AP. Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. Eur J Heart Fail. 2014; 16: 729-736. DOI: 10.1002/ejhf.105.

2. Polistena B, d'Angela D, Lattarulo M, Spandonaro F, Testa T. Il ricorso all'ospedalizzazione in Italia. G Ital Cardiol. 2014; 15(2 Suppl. 2): 16S-21S. DOI: 10.1714/1465.16185.
3. Maggioni AP, Andreotti F. Closing the gap between populations enrolled in traditional randomized controlled trials and patients encountered in clinical practice: the case of heart failure. Circ Heart Fail. 2021; 14: e008840. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008840.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Mahmood A, Dhall E, Primus CP, et al. Heart failure with preserved ejection fraction management: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024; 10: 571-589. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcae053.
6. Presta R, Brunetti E, Palmas F, Bo M. Heart failure with preserved ejection fraction in older inpatients: where diagnostic algorithms meet geriatric reality. Eur J Intern Med. 2026; 144: 106575. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.106575.
7. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 616-631. DOI: 10.1002/ejhf.2848.
8. Welsh P, Campbell RT, Mooney L, et al. Reference ranges for NT-proBNP and risk factors for higher NT-proBNP concentrations in a large general population cohort. Circ Heart Fail. 2022; 15: e009427. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427.
9. Packer M. Conceptual models to explain heart failure with a preserved ejection fraction: a tale of futility, frustration, and perhaps, fruition. Circulation. 2026; 153: 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.078115.
10. Harrington J, Pandey A. Heart failure with preserved ejection fraction: a systemic condition of comorbidities. Heart Fail Rev. 2026; 31: 22. DOI: 10.1007/s10741-025-10586-z.
11. Kitzman DW, Maurer MS. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Geriatr Soc. 2017; 65: 2431-2440. DOI: 10.1111/jgs.15141.
12. Singam NSV, Fine C, Fleg JL. Cardiac changes associated with vascular aging. Clin Cardiol. 2020; 43: 92-98. DOI: 10.1002/clc.23313.
13. Creegan D, Starling RC, Hameed A, Daly MJ, O'Neill J. The diagnosis and subclassification of heart failure with preserved ejection fraction: a review. Heart Fail Rev. 2026; 31: 46. DOI: 10.1007/s10741-026-10618-2.
14. Burzo ML, De Matteis G, Serra A, et al. Phenotyping of acute heart failure with preserved ejection fraction: real-world outcomes in a cohort of older patients. Intern Med J. 2026; 56: 373-382. DOI: 10.1111/imj.70324.
15. Bellicini MG. Most acute heart failure with preserved ejection fraction is not true HFpEF. Eur. J. Int. Med. 2026; 147: 106654. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.106654.
16. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte WJM, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. Eur Heart J. 2005; 26: 2706-2713. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi499.
17. Riepl HS, Posch F, Wallner M, et al. Non-eligibility for pivotal HFpEF/HFmrEF and mortality in a contemporary heart failure cohort. Eur J Intern Med. 2023; 118: 73-81. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.07.027.
18. Gonzalez-Ortiz A, Hjemdahl P, Mazhar F, et al. Characteristics, use of guideline-recommended medical therapies and clinical outcomes of patients with heart failure not enrolled in a quality registry: a comparison with the Swedish Heart Failure Registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2025; 11: 993-1003. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaf019.
19. Tinetti ME, Hladek MD, Ejem D. One size fits all – an underappreciated health inequity. JAMA Intern Med. 2024; 184: 7-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.6035.
20. Pagnesi M, Serafini L, Chiarito M, et al. Impact of malnutrition in patients with severe heart failure. Eur J Heart Fail. 2024; 26: 1585-1593. DOI: 10.1002/ejhf.3285.
21. Matsumura K, Morishita S, Morimoto J, et al. Prevalence and prognostic implication of sarcopenia among patients with stage B heart failure: the PAPRIKA-HF cohort study. J Am Geriatr Soc. 2025; 73: 3105-3112. DOI: 10.1111/jgs.70046.
22. Tomasoni D, Vitale C, Guidetti F, et al. The role of multimorbidity in patients with heart failure across the left ventricular ejection fraction spectrum: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail. 2024; 26: 854-868. DOI: 10.1002/ejhf.3112.
23. Dunlay SM, Manemann SM, Chamberlain AM, et al. Activities of daily living and outcomes in heart failure. Circ Heart Fail. 2015; 8: 261-267. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001542.
24. Patel A, Parikh R, Howell EK, et al. Mini-cog performance: novel marker of post discharge risk among patients hospitalized for heart failure. Circ Heart Fail. 2015; 8: 8-16. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001438.
25. Formiga F, Chivite D, Manito JM, et al. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac disease. Heart. 2011; 97: 1602-1606. DOI: 10.1136/hrt.2011.227504.
26. Fujimoto Y, Matsue Y, Maeda D, et al. Association and prognostic value of multidomain frailty defined by cumulative deficit and phenotype models in patients with heart failure. Can J Cardiol. 2024; 40: 677-684. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.11.020.
27. Nakade T, Fujimoto Y, Singh YS, et al. Frailty scale captures multidimensional vulnerability and predicts mortality in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2026; 87: 20-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.09.1590.
28. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022; 400: 1938-1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
29. Nakamaru R, Nishimura S, Kumamaru H, et al. Discontinuation of heart failure pharmacotherapy in older adults with frailty. J Am Heart Assoc. 2026; 15: e047638. DOI: 10.1161/JAHA.125.047638.
30. Duong MH, Gnjidic D, McLachlan AJ, et al. Prevalence of heart failure pharmacotherapy utilisation, frailty and adverse drug events among hospitalised adults older than 75 years: a multicentre cross-sectional study. Intern Med J. 2025; 55: 249-259. DOI: 10.1111/imj.16612.

31. Zahir Anjum D, Strange JE, Fosbol E, et al. Use of medical therapy and risk of clinical events according to frailty in heart failure patients – a real-life cohort study. Eur J Heart Fail. 2024; 26: 1717-1726. DOI: 10.1002/ejhf.3249.
32. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, et al. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. Int J Cardiol. 2017; 235: 162-168. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.070.
33. Ward W, Prasad V. To reverse rising heart failure mortality, we must address evidence gaps. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2025; 18: e011684. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011684.
34. Krutsch K. Manufacturer-documented infrared interference from SSRIs: a confound in breast milk fat and pharmacokinetic studies. Br J Clin Pharmacol. 2026; 92: 2423-2424. DOI: 10.1002/bcp.70552.
35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022; 387: 1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021; 385: 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
37. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial. Circulation. 2021; 144: 1284-1294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
38. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. Circ Heart Fail. 2022; 15: e010080. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
39. Butt JH, Jhund PS, Belohlavek J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in patients with heart failure: a prespecified analysis of the DELIVER trial. Circulation. 2022; 146: 1210-1224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754.
40. Hacil A, Hanon YA, Lacour A, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: observational evidence in geriatric patients – AGING-HF. Circ Heart Fail. 2025; 18: e012794. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.125.012794.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Mario Bo
E-mail: mario.bo@unito.it

Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata: esclusività e concordanze nello spettro dello scompenso cardiaco acuto e cronico

Heart failure with preserved ejection fraction: exclusivity and overlap within the spectrum of acute and chronic heart failure

Fabio Lattanzi [1, 3]***; Elisa Ciocchetti*** [1, 2]

[1] *U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*
[2] *Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università di Pisa*
[3] *ARCA Toscana*

ABSTRACT

Circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco cronico non ha una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta (HFrEF). Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF, FE > 50%) rappresenta una sindrome clinica eterogenea e in costante crescita epidemiologica, destinata a diventare il fenotipo predominante dell'insufficienza cardiaca nei prossimi anni. La complessità dell'HFpEF deriva dall'interazione tra alterazioni cardiovascolari, comorbilità sistemiche e meccanismi fisiopatologici multipli, che comprendono disfunzione diastolica, rimodellamento ventricolare, infiammazione cronica, alterazioni metaboliche, rigidità vascolare e disfunzione microvascolare. La frazione di eiezione, pur mantenendo un ruolo centrale nella classificazione dei pazienti, rappresenta un indicatore incompleto della funzione cardiovascolare e non riflette adeguatamente i determinanti fisiopatologici della sindrome.
La diagnosi richiede un approccio integrato che associ dati clinici, biomarcatori ed ecocardiografia Doppler, con particolare attenzione alla valutazione della funzione diastolica, delle pressioni di riempimento e dell'emodinamica cardiopolmonare. Gli algoritmi diagnostici attualmente disponibili, quali HFA-PEFF e H2FPEF, consentono di stimare la probabilità diagnostica e di supportare il percorso clinico, mentre la crescente attenzione alla fenotipizzazione dei pazienti permette una migliore caratterizzazione prognostica e terapeutica.
Circa il 30% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto presenta un fenotipo HFpEF. Sebbene la mortalità intraospedaliera e a breve termine possa risultare lievemente inferiore rispetto ai pazienti con HFrEF, la frequenza delle riacutizzazioni, la compromissione della qualità di vita e il progressivo aumento del carico assistenziale rendono l'HFpEF una sindrome di rilevante impatto clinico e sociale dopo la fase acuta.
Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) ha rappresentato il primo significativo avanzamento terapeutico, dimostrando una riduzione degli eventi cardiovascolari e delle riospedalizzazioni. Ulteriori prospettive derivano dagli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi di nuova generazione e dai farmaci ad azione incretinica, particolarmente promettenti nei fenotipi associati a obesità e sindrome metabolica.
Una gestione realmente efficace dell'HFpEF richiede pertanto un approccio multidimensionale basato su diagnosi accurata, fenotipizzazione clinica, trattamento delle comorbilità e personalizzazione della terapia, con l'obiettivo di migliorare prognosi e la qualità di vita.

Parole chiave: Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata; Disfunzione diastolica; Ecocardiografia-Doppler; Comorbilità; Fenotipizzazione clinica.

Approximately half of patients with chronic heart failure do not exhibit reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF). Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF, LVEF ≥ 50%) is a heterogeneous clinical syndrome with a steadily increasing epidemiological burden and is expected to become the predominant heart failure phenotype in the coming years. The complexity of HFpEF arises from the interplay between cardiovascular abnormalities, systemic comorbidities, and multiple pathophysiological mechanisms, including diastolic dysfunction, ventricular remodeling, chronic inflammation, metabolic dysregulation, vascular stiffness, and coronary microvascular dysfunction. Although left ventricular ejection fraction remains the cornerstone of heart

failure classification, it provides an incomplete assessment of cardiovascular function and does not adequately reflect the underlying pathophysiological complexity of the syndrome.
The diagnosis of HFpEF requires an integrated approach combining clinical assessment, circulating biomarkers, and Doppler echocardiography, with particular emphasis on the evaluation of diastolic function, left ventricular filling pressures, and cardiopulmonary hemodynamics. Currently available diagnostic algorithms, including the HFA-PEFF and H2FPEF scores, assist in estimating the likelihood of HFpEF and support clinical decision-making, while increasing emphasis on patient phenotyping has improved both prognostic stratification and therapeutic tailoring.
Approximately 30% of patients hospitalized for acute heart failure present with an HFpEF phenotype. Although in-hospital and short-term mortality may be slightly lower than in patients with HFrEF, the high rate of recurrent decompensation, impaired quality of life, and the progressive increase in healthcare utilization make HFpEF a syndrome of substantial clinical and societal burden beyond the acute phase.
In recent years, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors have represented the first major therapeutic breakthrough in HFpEF, demonstrating significant reductions in cardiovascular events and heart failure hospitalizations. Additional therapeutic perspectives have emerged from next-generation mineralocorticoid receptor antagonists and incretin-based therapies, which appear particularly promising in phenotypes associated with obesity and metabolic syndrome.
Effective management of HFpEF therefore requires a multidimensional strategy based on accurate diagnosis, clinical phenotyping, comprehensive treatment of comorbidities, and individualized therapy, with the ultimate goals of improving prognosis and enhancing patients' quality of life.

Keywords: *Heart failure with preserved ejection fraction; Diastolic dysfunction; Echocardiography; Comorbidity; Phenotyping.*

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco rappresenta una sindrome clinica ad elevata prevalenza e rilevante impatto epidemiologico, caratterizzata da una marcata eterogeneità in termini di eziologia, fattori precipitanti, meccanismi fisiopatologici, manifestazioni cliniche, coinvolgimento multiorgano e percorsi diagnostici. Paradossalmente, poche altre sindromi presentano una definizione diagnostica iniziale altrettanto semplice e inclusiva.

Secondo le più recenti Linee Guida della European Society of Cardiology (ESC) [1, 2], la diagnosi di scompenso cardiaco si fonda sulla presenza di almeno due dei seguenti elementi: 1) sintomi e/o segni compatibili con scompenso cardiaco, quali dispnea da sforzo o a riposo; 2) evidenza di alterazioni strutturali e/o funzionali del cuore; 3) incremento dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici.

In questo contesto, la funzione sistolica del ventricolo sinistro, generalmente espressa mediante la frazione di eiezione (FE), non costituisce di per sé un criterio diagnostico, bensì uno strumento di classificazione fenotipica della sindrome, con importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Sulla base della frazione di eiezione, nella pratica ottenuta con ecocardiografia, secondo le indicazioni delle precedenti linee guida europee e americane, venivano convenzionalmente distinti tre principali fenotipi funzionali, che rappresentano un continuum della funzione ventricolare sinistra: scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), leggermente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF), corrispondenti rispettivamente a FE ≤ 40%, FE 41–49% e FE ≥ 50% [1, 3] (**Figura 1**).

Figura 1

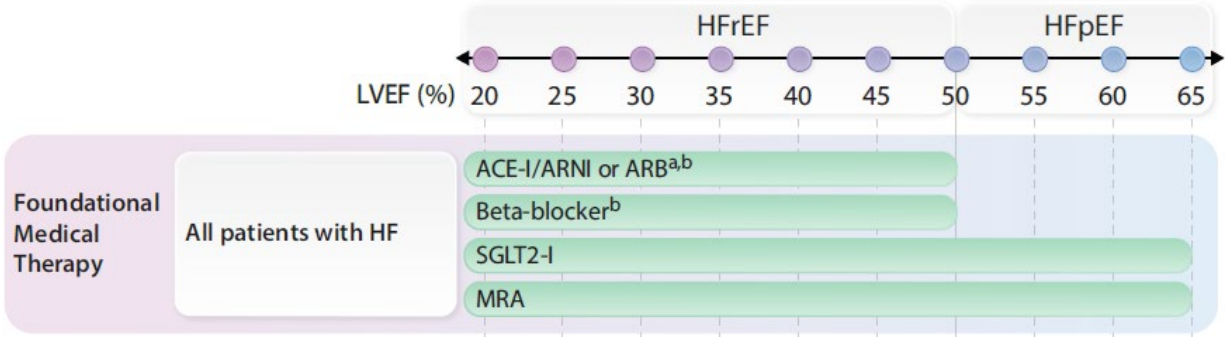
Classificazione dei fenotipi dello scompenso cardiaco in base ai valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro e all'esordio dei sintomi (modificato da ref. 1).

Tipo di Scompenso Cardiaco	Criteri	HFrEF (FE ridotta)	HFmrEF (FE leggermente ridotta)	HFpEF (FE preservata)
	1	Sintomi e segni compatibili	Sintomi e segni compatibili	Sintomi e segni compatibili
	2	FE $\leq$ 40%	FE 41-49%	FE $\geq$ 50%
	3			Evidenza obiettiva di anomalie cardiache strutturale o funzionale (compreso disfunzione diastolica), o incremento peptidi natriuretici

Le recentissime linee guida della Società Europea di Cardiologia, pubblicate alla fine di agosto 2026 [2], hanno sostanzialmente modificato questa classificazione, semplificandola in due sole categorie: HFrEF, con FE < 50%, e HFpEF, con FE $\geq$ 50%, eliminando la categoria intermedia HFmrEF (**Figura 1 bis**). Questa nuova classificazione ha importanti ricadute cliniche, considerando che, per tutti i pazienti con FE < 50% (inclusi, quindi, quelli precedentemente classificati come HFmrEF), viene indicata con una raccomandazione di classe I la terapia medica ora definita "fondamentale", che comprende i cosiddetti quattro pilastri terapeutici dello scompenso cardiaco cronico: beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani/ARNI, gliflozine e antagonisti dei recettori mineralcorticoidi [2] (Figura 1 bis).

Figura 1 bis

Classificazione dei fenotipi dello scompenso cardiaco in base ai valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro e terapia fondamentale raccomandata secondo le attuali linee guida dell'ESC (da ref. 2).



L'eliminazione della forma HFmrEF, ora assorbita nella categoria HFrEF, trova un razionale nella frequente evidenza che essa rappresenti una fase evolutiva caratterizzata dal miglioramento della funzione sistolica ventricolare inizialmente ridotta e che presenti caratteristiche cliniche spesso condivise con la forma HFrEF.

In questa rassegna si cercherà di adottare la

nuova classificazione in due categorie fenotipiche, pur considerando che una parte rilevante dei dati disponibili in letteratura sull'epidemiologia e sulla prognosi dello scompenso cardiaco deriva da studi nei quali la popolazione era classificata considerando anche il fenotipo HFmrEF.

Questa classificazione, pur presentando un limitato valore nella definizione eziologica e fisiopatologica della sindrome, riveste un ruolo fondamentale nell'orientare le strategie terapeutiche. Come ogni sistema classificativo, essa costituisce infatti una semplificazione di una realtà clinica estremamente complessa. La frazione di eiezione rappresenta un parametro dinamico, suscettibile di modificazioni nel corso della storia naturale della malattia, sia in senso peggiorativo, in occasione di eventi acuti, sia in senso migliorativo, quale conseguenza dell'efficacia della terapia farmacologica o della resincronizzazione cardiaca [4].

Alla luce di queste osservazioni, la Universal Definition of Heart Failure ha introdotto il concetto di scompenso cardiaco con frazione di eiezione migliorata (HFimpEF), definito da un incremento assoluto della frazione di eiezione di almeno il 10% rispetto alla valutazione iniziale [5]. Sebbene tale evoluzione sia associata a una prognosi più favorevole, questi pazienti continuano a essere considerati appartenenti alla categoria fenotipica originaria ai fini dell'impostazione terapeutica.

Più recentemente è stato inoltre proposto il concetto di scompenso cardiaco con frazione di eiezione supernormale (HFsnEF o HFsupernormal EF), caratterizzato da valori di FE superiori al 60% e osservato prevalentemente in alcune cardiopatie strutturali, quali la cardiomiopatia ipertrofica e l'insufficienza mitralica severa. Sebbene questa condizione rappresenti un fenotipo relativamente raro e non ancora universalmente riconosciuto, alcune evidenze suggeriscono una prognosi potenzialmente meno favorevole rispetto ai pazienti con HFpEF [6].

DATI EPIDEMIOLOGICI

La marcata eterogeneità eziologica, fisiopatologica e clinica dello scompenso cardiaco rende inevitabilmente complessa una precisa definizione epidemiologica della sindrome. Tuttavia, i principali registri internazionali documentano un progressivo incremento della prevalenza delle forme di scompenso con frazione di eiezione preservata (HFpEF) e leggermente ridotta, fenomeno strettamente correlato all'invecchiamento della popolazione e alla crescente diffusione di obesità, diabete e altre patologie metaboliche [7]. Il fenotipo HFpEF rappresenta circa il 30% dei casi, mentre una modesta riduzione della frazione di eiezione (FE 41-49%) interessa un ulteriore 20%, corrispondendo complessivamente al 40-50% della popolazione affetta da scompenso cardiaco cronico [8, 9]. In termini assoluti, si stima che nel mondo oltre 30 milioni di persone abbiano un quadro di scompenso cardiaco cronico con FE superiore a 40%.

La prevalenza dell'HFpEF è destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, sia per il progressivo invecchiamento della popolazione sia per l'ampliamento dei criteri diagnostici e il miglior riconoscimento della sindrome. È pertanto prevedibile che questo fenotipo divenga a breve la forma predominante di scompenso cardiaco [9].

Dal punto di vista demografico, l'HFpEF interessa prevalentemente soggetti anziani e presenta una netta predominanza femminile, con le donne che rappresentano circa il 60-65% dei pazienti. I principali fattori di rischio coincidono con quelli delle altre forme di scompenso cardiaco, ma risultano più frequentemente rappresentati obesità, ipertensione arteriosa, diabete, sindrome metabolica e insufficienza renale cronica, condizioni che nel tempo assumono il ruolo di vere e proprie comorbilità.

Nonostante le profonde differenze fisiopatologiche tra i diversi fenotipi di scompenso cardiaco, la prognosi globale risulta sostanzialmente sovrapponibile. La mortalità per tutte le cause è infatti pari a circa il 15% a un anno e raggiunge il 70% a cinque anni, indipendentemente dalla frazione di eiezione [10]. Questi dati confermano come la frazione di eiezione, pur essendo fondamentale per la classificazione fenotipica, non rappresenti un indicatore prognostico sufficiente se considerata isolatamente.

Diversamente, i tassi di ospedalizzazione risultano generalmente più elevati nei pazienti con HFrEF, con una media di circa 1,4 ricoveri per paziente all'anno.

Le differenze più rilevanti riguardano invece le cause di morte. Nei pazienti con HFrEF la mortalità è prevalentemente attribuibile a cause cardiovascolari, in particolare progressione dello scompenso cardiaco e morte aritmica. Al contrario, nei pazienti con HFpEF oltre la metà dei decessi riconosce un'origine extracardiaca. Le principali cause comprendono patologie neoplastiche (circa 28%), malattie respiratorie (18%), insufficienza renale avanzata ed eventi infettivi [11, 12]. Questo dato evidenzia uno degli aspetti distintivi dell'HFpEF: il ruolo determinante delle comorbilità sistemiche sia nella patogenesi sia nell'evoluzione clinica della malattia.

IMPLICAZIONI FISIOPATOLOGICHE

La fisiopatologia dello HFpEF è complessa e multifattoriale e coinvolge una rete articolata di processi patologici che comprendono il rimodellamento cardiovascolare, la compromissione del riempimento ventricolare sinistro, l'infiammazione sistemica e miocardica, le alterazioni metaboliche, la disfunzione mitocondriale, fino alla perdita di compliance delle grandi arterie e all'incremento delle resistenze vascolari polmonari [13, 14]. Ciascuno di questi meccanismi può contribuire, in maniera diretta o indiretta e con peso variabile nei diversi fenotipi clinici, alla genesi e alla progressione della sindrome.

Senza approfondire l'intera complessità dei meccanismi molecolari coinvolti, alcuni aspetti fisiopatologici risultano fondamentali per comprendere come un cuore caratterizzato da una contrazione apparentemente conservata possa essere responsabile di un quadro di insufficienza cardiaca acuta o cronica. La maggior parte dei processi cellulari e molecolari coinvolti nello HFpEF è, almeno in parte, condivisa con lo HFrEF; la principale differenza rispetto a quest'ultimo risiede nell'assenza di una compromissione sistolica globale chiaramente documentabile.

La frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) rappresenta infatti un parametro incompleto e imperfetto della funzione cardiovascolare complessiva. Per questo motivo, nella valutazione dello scompenso cardiaco, e in particolare dello HFpEF, è necessario integrare tale misura con ulteriori indici funzionali. Anche il calcolo della FEVS, sia mediante metodiche quantitative sia attraverso acquisizioni tridimensionali, presenta infatti limiti in termini di accuratezza e riproducibilità [15]. Inoltre, tale parametro non incorpora molteplici aspetti fondamentali della funzione cardiaca e dell'efficienza emodinamica, quali la deformazione miocardica, l'accorciamento ventricolare, la rigidità parietale e la funzione diastolica.

Fenomeni di fibrosi miocardica, incremento della rigidità ventricolare, alterato rilasciamento diastolico e compromissione del riempimento ventricolare sono stati ampiamente documentati e risultano fortemente implicati nella comparsa di insufficienza cardiaca in presenza di funzione sistolica conservata o solo lievemente ridotta [13]. Tali alterazioni, favorite dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare, comorbilità, stato infiammatorio cronico e invecchiamento, possono determinare una riduzione della gittata sistolica e della portata cardiaca, parametri più direttamente correlati all'equilibrio emodinamico rispetto alla sola FEVS ecocardiografica.

Ad esempio, un ventricolo ipertrofico con cavità ridotta può presentare valori normali di FEVS, pur in presenza di una ridotta gittata sistolica conseguente al limitato volume eiettato. Analogamente, una FEVS nei limiti inferiori della norma o solo lievemente ridotta può risultare inadeguata in pazienti con elevata superficie corporea, come frequentemente osservato nei soggetti obesi. La compromissione del rilasciamento diastolico, determinata dall'aumento della rigidità ventricolare secondario a fibrosi e infiammazione tissutale, può inoltre ridurre significativamente il riempimento ventricolare e la portata cardiaca senza produrre necessariamente alterazioni evidenti della FEVS. Anche condizioni quali tachiaritmie persistenti, in particolare la fibrillazione atriale, e l'aumento del tessuto adiposo epi-

cardico possono contribuire al deterioramento della funzione diastolica [9].

Per tali ragioni, lo studio non invasivo della funzione diastolica e della stima delle pressioni di riempimento ventricolare rappresenta un elemento imprescindibile nell'inquadramento diagnostico e nella comprensione fisiopatologica del paziente con HFpEF [16].

Alla genesi della sindrome possono inoltre contribuire alterazioni cardiovascolari non direttamente correlate alla funzione miocardica. In alcuni fenotipi di HFpEF è stata descritta un'incompetenza cronotropa, particolarmente frequente nei pazienti anziani e nei soggetti con fibrillazione atriale. Tale condizione, associata ad altri meccanismi fisiopatologici, può contribuire alla comparsa di sintomi indicativi di ridotta riserva emodinamica durante esercizio fisico, quali dispnea e facile affaticabilità, nonostante la conservazione della FEVS.

Un aumento delle resistenze vascolari periferiche è stato dimostrato nella maggior parte dei pazienti con HFpEF sottoposti a valutazione specifica. Sebbene le metodiche non invasive attualmente disponibili presentino limitazioni di accuratezza, esse hanno documentato valori elevati di resistenze e impedenza vascolare periferica, talvolta superiori a quelli osservati in pazienti con vasculopatie primitive, ipertensione arteriosa o diabete mellito [17]. Questa alterazione, la cui eziopatogenesi non è ancora completamente definita, può determinare un incremento del lavoro cardiaco, un maggiore consumo energetico miocardico e una riduzione della capacità di adeguare la portata cardiaca e l'estrazione periferica di ossigeno alle richieste metaboliche dell'organismo. Tuttavia, la valutazione routinaria di tale parametro non è attualmente applicata nella pratica clinica, sia per la complessità metodologica, sia per la limitata disponibilità di interventi terapeutici specifici.

Numerose condizioni extracardiache risultano associate allo HFpEF e possono contribuire alla sua patogenesi attraverso meccanismi prevalentemente infiammatori e profibrotici, determinando un ulteriore deterioramento della funzione cardiovascolare, soprattutto diastolica. Malattie polmonari e ipertensione polmonare possono essere presenti fino all'80% dei casi; diabete mellito, insulino-resistenza e obesità interessano circa il 60-70% dei pazienti, mentre una riduzione della funzione renale con diminuzione del filtrato glomerulare è osservabile in circa il 60% dei casi [18].

La complessità e l'interconnessione di tali meccanismi rendono difficile identificare una singola alterazione responsabile della sindrome e stabilire una precisa gerarchia causale tra i diversi fattori coinvolti. In questo contesto, il riconoscimento delle alterazioni morfologiche e funzionali cardiovascolari, oltre la semplice valutazione della FEVS mediante metodiche diagnostiche non invasive, assume un ruolo cruciale sia per comprendere i meccanismi alla base dello HFpEF, sia per distinguere i fenotipi prevalentemente sostenuti da alterazioni cardiache da quelli in cui prevalgono condizioni extracardiache associate.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

L'identificazione e la caratterizzazione di un'eventuale disfunzione cardiovascolare in un paziente con sospetto scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata rappresentano un percorso diagnostico complesso e imprescindibile, considerando l'elevata eterogeneità clinica della sindrome e la frequente coesistenza di numerose comorbilità.

Il primo passaggio consiste nella distinzione tra forme primitive di HFpEF e condizioni cardiovascolari secondarie caratterizzate da alterazioni strutturali specifiche, quali cardiomiopatia ipertrofica, amiloidosi cardiaca, ipertensione polmonare, pericardite costrittiva, sarcoidosi e cardiopatia ischemica. Tali condizioni presentano infatti un iter diagnostico e, soprattutto, strategie terapeutiche specifiche e spesso radicalmente differenti rispetto alle forme primitive di HFpEF; pertanto, il loro riconoscimento rappresenta un elemento fondamentale dell'inquadramento clinico [19].

Nelle forme primitive, l'identificazione di alterazioni morfologiche e funzionali cardiovascolari, ne-

cessaria per definire il contributo cardiogeno alla sintomatologia dello scompenso, può essere ottenuta attraverso un approccio integrato basato principalmente sull'ecocardiografia Doppler transtoracica di routine.

La valutazione delle dimensioni e degli spessori delle camere cardiache, della massa ventricolare, della portata cardiaca indicizzata, dei parametri di riempimento ventricolare e delle pressioni polmonari rappresenta un insieme di informazioni indispensabili per identificare i principali meccanismi fisiopatologici coinvolti e orientare il percorso diagnostico. In particolare, l'evidenza di alterazioni del riempimento atrioventricolare e/o di incremento delle pressioni di riempimento, in presenza di sintomi compatibili, può essere sufficiente a supportare la diagnosi di scompenso cardiaco secondo le attuali definizioni cliniche, anche in assenza di riduzione della frazione di eiezione [2-3].

A livello pratico, le linee guida della European Society of Cardiology propongono una serie di parametri ecocardiografici, clinici e laboratoristici, con relativi valori soglia, utili a documentare la presenza di alterazioni cardiovascolari indipendentemente dalla frazione di eiezione (**Figura 2**) [2]. Non è previsto un numero minimo assoluto di criteri necessari per la diagnosi; tuttavia, quanto maggiore è il numero di parametri alterati, tanto più elevata risulta la probabilità di una disfunzione cardiaca non riconducibile esclusivamente a un deficit sistolico globale, in un contesto clinico compatibile con scompenso cardiaco manifesto o sospetto.

Figura 2

Reperti obiettivi indicativi di disfunzione diastolica e/o aumento della pressione di riempimento in pazienti con frazione di eiezione VS preservata (modificato da ref. 1). (VS = ventricolo sinistro; RS = ritmo sinusale; FA = fibrillazione atriale).

Parametro	Criterio
Massa VS Rapporto raggio/spessore (RWT)	$\geq$ 95 g/m^2(femmine); $\geq$ 115 g/m2 (maschi) > 0.42
Volume Atrio sin.	> 34mL/m^2
Rapporto E/e'	> 9
NTproBNP	> 125pg/mL (in RS) > 365pg/mL (in FA)
Pressione polmonare sistolica Velocità rigurgito tricuspidalico	> 35mmHg > 2.8m/sec

La disponibilità di sistemi di punteggio diagnostico in grado di quantificare la probabilità che una disfunzione cardiaca contribuisca alla genesi dei sintomi rappresenta un importante strumento clinico, sebbene tali algoritmi presentino inevitabilmente alcuni limiti di accuratezza e completezza. A questo scopo sono stati sviluppati diversi approcci diagnostici integrati, basati sulla combinazione di dati clinici, biomarcatori e parametri strumentali, con l'obiettivo di classificare il paziente come affetto, probabilmente affetto o non affetto da HFpEF.

Tra questi, gli score HFA–PEFF [20] e H2FPEF [21] rappresentano gli strumenti maggiormente utilizzati nella pratica clinica e incorporano variabili parzialmente sovrapponibili, attribuendo tuttavia differente peso ai singoli domini diagnostici. Lo score H2FPEF, il primo a essere stato introdotto e probabilmente il più frequentemente applicato, integra parametri di funzione diastolica con caratteristiche cliniche quali età, indice di massa corporea, ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale, tutti elementi riconosciuti come fattori associati alla presenza di HFpEF (**Figura 3**). Un punteggio elevato identifica con buona accuratezza la probabilità di una componente cardiovascolare significativa nella genesi dei sintomi; al contrario, un punteggio basso o l'assenza

di criteri suggestivi rendono meno probabile, o possono contribuire a escludere, un ruolo predominante della disfunzione cardiovascolare nella genesi di sintomi attribuiti a uno pseudo-scompenso cardiaco [20].

Figura 3

Punteggio H2FPEF per la probabilità di disfunzione diastolica in pazienti con frazione di eiezione preservata e sintomi da scompenso cardiaco (modificato da ref. 19).

	Clinical Variable	Value	Points
H_2	**H**eavy	Body mass index $\geq$ 30kg/m^2	2
	Hypertension	$\geq$ 2 anti-hypertensive medicines	1
F	Atrial **F**ibrillation	Paroxysmal or Persitent	3
P	**P**ulmonary Hypertension	Doppler Echoc. estimated PAPS > 30mmHg	1
E	**E**lder	Age > 60 years	1
F	**F**illing pressure	Doppler Echoc. E/e' > 9	1
	H_2FPEF score		*Sum 0-9*

0-1 = consider non cardiac cause
2-5 = additive investigations (BNP, exercise stress)
6-9 = diagnostic of HFpEF

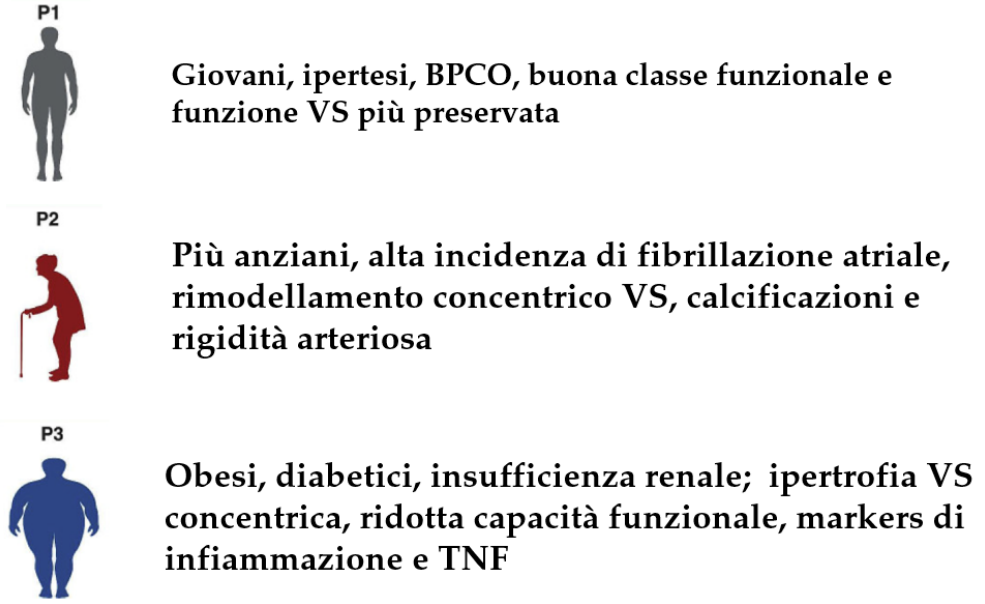
L'ampia eterogeneità dello HFpEF in termini di meccanismi fisiopatologici, caratteristiche cliniche, alterazioni diagnostiche e profilo di comorbilità rende difficilmente sostenibile l'inquadramento dei pazienti all'interno di un'unica entità clinica uniforme [22]. Una caratterizzazione fenotipica appare pertanto di rilevante utilità, soprattutto nell'ottica di una medicina personalizzata e di strategie terapeutiche mirate.

Sulla base di caratteristiche cliniche, dati bioumorali e biomarcatori correlati a infiammazione e danno tissutale, è stata proposta una classificazione in tre principali fenotipi clinici di HFpEF (**Figura 4**) [23]:

Fenotipo 1: paziente iperteso
Fenotipo 2: paziente anziano
Fenotipo 3: paziente obeso

Figura 4

Differenti fenotipi di pazienti con HFpEF in base a parametri morfologici, clinici e bioumorali (modificato da ref. 22).



Il fenotipo 1 è caratterizzato generalmente da un'età meno avanzata, una lunga storia di ipertensione arteriosa spesso non adeguatamente controllata, una maggiore frequenza di patologie polmonari croniche, valori di frazione di eiezione mediamente più elevati e livelli di peptidi natriuretici relativamente inferiori. Dal punto di vista morfologico, il ventricolo sinistro presenta frequentemente caratteristiche prossime alla normalità, senza evidenti segni di ipertrofia.

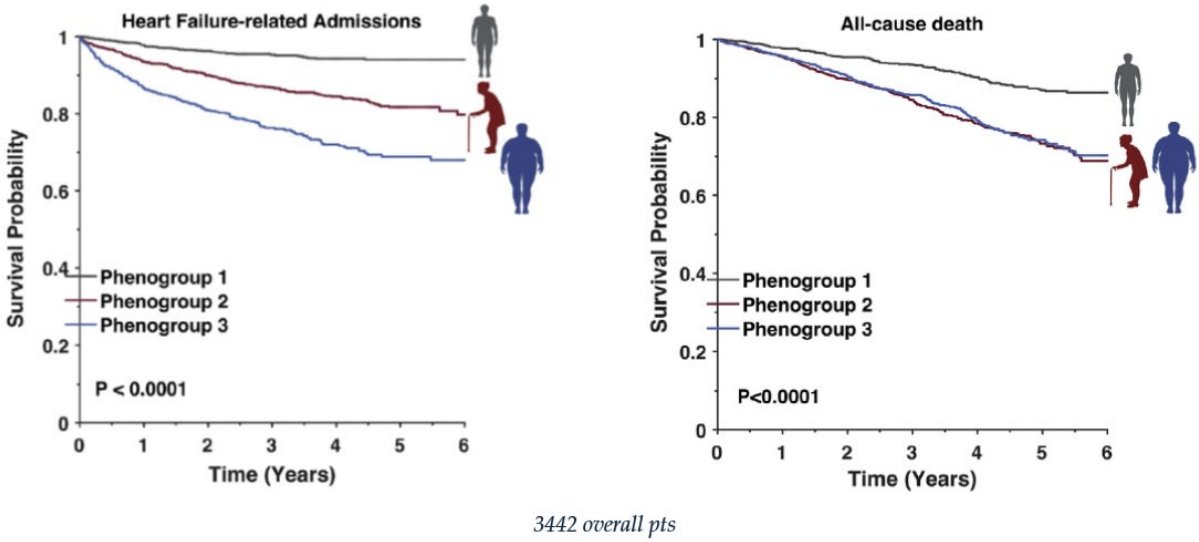
Il fenotipo 2 comprende prevalentemente pazienti anziani, spesso con fibrillazione atriale permanente, ridotta riserva cronotropa, rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, calcificazioni valvolari e vascolari e aumento delle resistenze vascolari periferiche.

Il fenotipo 3 è invece caratterizzato da obesità, elevato indice di massa corporea, frequente presenza di sindrome metabolica e diabete mellito, ridotta capacità funzionale e incremento dei marcatori di infiammazione sistemica. Dal punto di vista cardiaco, è più frequentemente associato a ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Questa classificazione rappresenta necessariamente una semplificazione di una sindrome estremamente complessa e caratterizzata da ampia sovrapposizione biologica tra fenotipi differenti; tuttavia, può risultare utile per migliorare la stratificazione prognostica e per ipotizzare una diversa risposta agli interventi terapeutici nei vari sottogruppi di pazienti [22].

Dal punto di vista prognostico, infatti, i fenotipi 2 e 3 presentano una maggiore incidenza di episodi di riacutizzazione dello scompenso e una mortalità più elevata rispetto al fenotipo 1, caratterizzato da pazienti più giovani con ipertensione arteriosa come principale determinante fisiopatologico [23]. In particolare, il fenotipo 3 presenta un rischio di eventi avversi circa tre volte superiore rispetto al fenotipo 1, con conseguente significativa differenza nella sopravvivenza a medio termine (**Figura 5**).

Figura 5
Dati di prognosi in base ai differenti fenotipi clinici dei pazienti con HFpEF (da ref. 22).



Dal punto di vista terapeutico, l'identificazione e il trattamento delle comorbilità che caratterizzano ciascun fenotipo rappresentano un elemento centrale della gestione clinica. I pazienti appartenenti al fenotipo 3 possono trarre particolare beneficio da interventi finalizzati al controllo del profilo metabolico e alla riduzione ponderale. Analogamente, nel fenotipo anziano, programmi strutturati di incremento della mobilità e riabilitazione motoria possono determinare un miglioramento della capacità funzionale.

Nei pazienti anziani con fibrillazione atriale, il controllo della frequenza cardiaca e, quando appropriato, il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale possono contribuire alla riduzione degli episodi di destabilizzazione clinica. Inoltre, i fenotipi 2 e 3 sembrano maggiormente responsivi a specifiche strategie farmacologiche, inclusi gli antagonisti dei recettori mineralcorticoidi, rispetto al fenotipo 1 [23].

SCOMPENSO CARDIACO ACUTO E HFPEF

La storia clinica del paziente con scompenso cardiaco è caratterizzata da episodi di decompensazione, che possono rappresentare la prima manifestazione della malattia oppure presentarsi come eventi ricorrenti nel corso della sua evoluzione. Anche i pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF) sono frequentemente interessati da episodi di scompenso acuto.

Il riconoscimento di una componente cardiogena in un contesto di decompensazione acuta in pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra preservata risulta spesso più complesso rispetto alla gestione dello scompenso in fase cronica. La frequente presenza di comorbilità e di danno multiorgano può infatti rendere difficile stabilire il contributo relativo del cuore rispetto ad altri meccanismi patologici, sollevando talvolta il dubbio che la sindrome acuta non abbia una genesi prevalentemente cardiaca o che lo scompenso acuto nei pazienti con HFpEF rappresenti un'entità clinica distinta e non esclusivamente riconducibile a una causa cardiaca [24].

È tuttavia evidente che la disfunzione cardiaca spesso coesiste e si sovrappone ad altre condizioni destabilizzanti nei pazienti con HFpEF che presentano sintomi compatibili con scompenso acuto. L'identificazione di una componente cardiogena e la

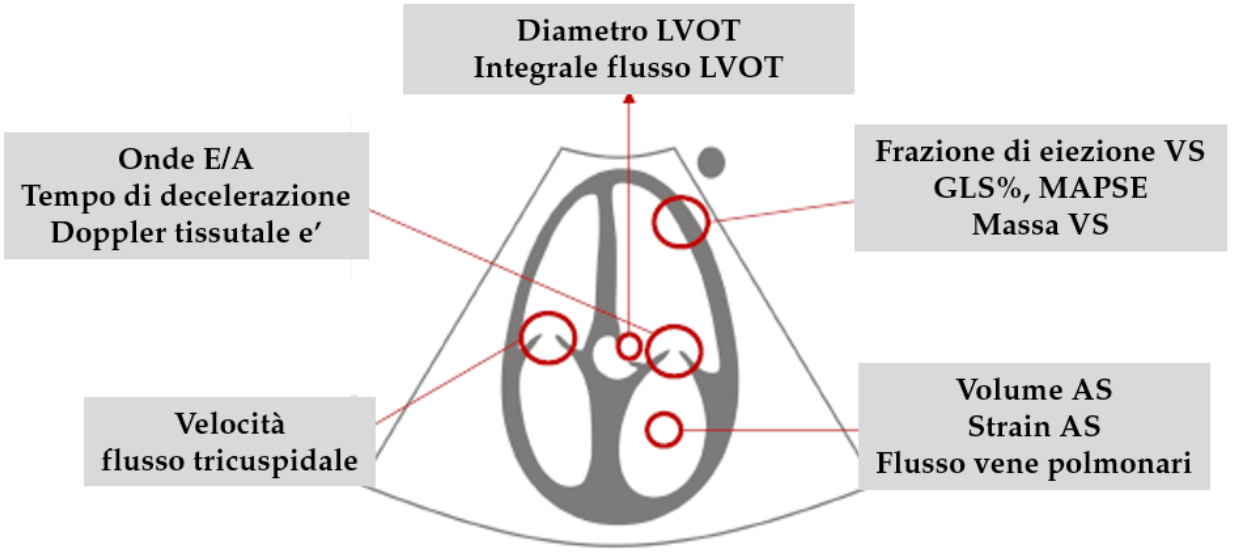
definizione del suo peso relativo nella determinazione del quadro clinico rappresentano pertanto passaggi diagnostici fondamentali. Sebbene si tratti di un processo complesso e articolato, tale valutazione presenta importanti implicazioni pratiche, consentendo una maggiore personalizzazione dell'approccio terapeutico [25].

In questo scenario, l'ecocardiografia mantiene un ruolo centrale e insostituibile nella valutazione del paziente con insufficienza cardiaca acuta. La sola determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, tuttavia, non consente una significativa modulazione della gestione immediata del paziente né fornisce informazioni sufficienti sulla prognosi intraospedaliera. Nell'ambito della HFpEF, anche durante la fase acuta, assume invece particolare rilevanza una valutazione integrata dei parametri ecocardiografici di funzione diastolica.

Nel corso di un singolo esame ecocardiografico possono e devono essere analizzati molteplici aspetti: la morfologia cardiaca, la funzione sistolica ventricolare, inclusa la valutazione della portata cardiaca, gli indici Doppler di riempimento e rilasciamento diastolico ventricolare, le pressioni polmonari e la presenza e severità di eventuali rigurgiti valvolari (**Figura 6**) [25].

Figura 6

Caratterizzazione diagnostica con imaging non invasivo ecocardiografico dello scompenso acuto a frazione di eiezione preservata; AS = atrio sinistro, GLS = global longitudinal strain; MAPSE = mitral annular plane systolic excursion; LVOT = tratto di efflusso ventricolare sinistro; VS: ventricolo sinistro (modificato da ref. 24).



L'integrazione di ulteriori metodiche ecografiche, quali l'ecografia polmonare, rappresenta un approccio promettente per una rapida identificazione della congestione e una migliore definizione dei meccanismi alla base del quadro clinico, favorendo l'avvio tempestivo di interventi terapeutici mirati. Attraverso un approccio integrato, eseguito al letto del paziente, utilizzando la stessa piattaforma ecografica e ripetibile nelle diverse fasi del ricovero, è possibile ottenere in tempi brevi informazioni fondamentali sullo stato funzionale cardiaco e sull'equilibrio emodinamico.

Tale strategia consente di individuare, distinguere e quantificare il contributo della componente cardiogena rispetto ad altre condizioni patologiche nella genesi dei sintomi da scompenso acuto, favo-

rendo una migliore stratificazione clinica e un'ottimizzazione dei trattamenti sia nella fase acuta sia nel periodo post-acuto [26].

Una quota rilevante di pazienti con scompenso cardiaco acuto e HFpEF non viene ricoverata in reparti cardiologici, con conseguente possibile eterogeneità nella gestione clinica e nella valutazione degli outcome a breve termine. Tuttavia, diversi registri clinici hanno fornito una descrizione relativamente accurata delle caratteristiche dei pazienti e delle strategie terapeutiche adottate in questo specifico contesto [27-30].

Tra i pazienti ospedalizzati per episodi di scompenso cardiaco acuto, circa il 30% presenta un fenotipo HFpEF, mentre in un altro 17% dei casi la FE risultava tra 41-49%. Rispetto agli altri fenotipi, i pazienti con HFpEF sono mediamente più anziani e presentano una maggiore prevalenza del sesso femminile, che rappresenta circa il 56% della popolazione. Le comorbilità risultano più frequenti nella HFpEF e sono rappresentate prevalentemente da ipertensione arteriosa (74%), fibrillazione atriale (40%) e valvulopatie (28%), mentre la cardiopatia ischemica è meno rappresentata rispetto ai pazienti con HFrEF. La prevalenza di diabete mellito, anemia, insufficienza renale cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva rimane elevata, sebbene complessivamente simile tra i diversi fenotipi.

I sintomi alla presentazione, quali dispnea a riposo, ortopnea, congestione polmonare o periferica, non mostrano differenze sostanziali tra i diversi fenotipi di scompenso. I pazienti con HFpEF e scompenso acuto presentano generalmente valori lievemente più elevati di pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca leggermente inferiore al momento della presentazione rispetto agli altri gruppi [30].

L'impiego di risorse sanitarie durante la degenza ospedaliera risulta elevato in tutti i fenotipi, senza differenze significative. Attualmente non è disponibile una terapia farmacologica specificamente mirata alla fase di decompensazione acuta nei pazienti con HFpEF; pertanto, il trattamento iniziale presenta caratteristiche sostanzialmente sovrapponibili tra i diversi fenotipi di frazione di eiezione. La somministrazione di diuretici dell'ansa rappresenta il trattamento più frequentemente utilizzato e presenta una distribuzione simile nei diversi gruppi (circa l'80% nei pazienti con HFpEF). Al contrario, il ricorso al supporto inotropo endovenoso mediante amine simpaticomimetiche è significativamente meno frequente nei pazienti con HFpEF (5%) rispetto ai pazienti con HFrEF (16%).

Gli outcome clinici a breve e lungo termine mostrano alcune differenze tra i fenotipi. La mortalità intraospedaliera rimane elevata, pari complessivamente a circa il 4-5%, con valori lievemente superiori nei pazienti con HFrEF rispetto agli altri gruppi (circa 2,5% nei pazienti con HFpEF, rispetto a 5.4% per HFrEF) [29].

Analogamente, a un anno dalla dimissione, la mortalità totale risulta leggermente maggiore nei pazienti con HFrEF (19-22%) rispetto a quelli con HFpEF (16%) [20, 29]. La mortalità cardiovascolare a 12 mesi segue un andamento analogo, risultando più elevata in HFrEF (13%) rispetto a HFpEF (7%). Al contrario la mortalità non cardiovascolare a 1 anno è maggiore per HFpEF rispetto a HFrEF (4.8% vs 2.8%). Similmente, la riospedalizzazione per insufficienza cardiaca entro 12 mesi è inferiore nei pazienti con HFpEF (36%) in confronto ai pazienti con HFrEF (56%) [29].

STRATEGIE TERAPEUTICHE

La terapia dell'HFpEF presenta alcuni elementi comuni con il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ma storicamente le differenze nelle strategie terapeutiche e nei risultati ottenuti sono state più numerose. Anche tale aspetto è sicuramente un'ulteriore espressione dell'elevata eterogeneità della sindrome HFpEF e della complessità dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella sua insorgenza e progressione.

I pazienti con HFpEF presentano una qualità di vita e una prognosi complessivamente sovrapponibili a quelle dei pazienti con HFrEF. Tuttavia, a differenza di quest'ultima condizione, fino a pochi anni

fa non erano disponibili interventi farmacologici o strategie elettrofisiologiche in grado di dimostrare un beneficio prognostico consistente nei pazienti con HFpEF [14].

La correzione dei fattori di rischio cardiovascolare, il trattamento delle comorbilità associate, il miglioramento della capacità funzionale attraverso l'attività fisica adattata e la riduzione del peso corporeo hanno quindi rappresentato, e continuano tuttora a rappresentare, i principali cardini della gestione clinica dell'HFpEF. Tali interventi costituiscono elementi fondamentali anche nelle altre forme di scompenso cardiaco, ma assumono un ruolo particolarmente rilevante nei pazienti con HFpEF, nei quali il carico di comorbilità e di fattori predisponenti è generalmente più elevato.

Numerosi studi randomizzati hanno valutato l'efficacia di diverse classi farmacologiche, tra cui ACE-inibitori, sartani, antagonisti del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI), beta-bloccanti e antagonisti del recettore mineralcorticoide, senza dimostrare una riduzione significativa degli eventi clinici maggiori nei pazienti con HFpEF, sebbene alcuni studi abbiano evidenziato possibili benefici in specifici sottogruppi o sugli endpoint secondari [9].

L'impiego dei diuretici rimane invece raccomandato nella gestione clinica dell'HFpEF, non per un dimostrato effetto prognostico, ma per il controllo dei sintomi congestizi, la riduzione della pressione di riempimento e la prevenzione delle riacutizzazioni. Analogamente, le strategie di prevenzione della morte improvvisa mediante defibrillatore impiantabile e la terapia di resincronizzazione cardiaca non sono indicate nei pazienti con HFpEF, in assenza di evidenze di beneficio nella riduzione degli eventi clinici [2].

L'utilizzazione di dispositivi di monitoraggio emodinamico, come il sensore posizionato in arteria polmonare con lo scopo di individuare precocemente stati di sovraccarico volemico e prevenire fasi di decompensazione non hanno dimostrato efficacia significativa sugli eventi [31]. Analogamente procedure interventistiche con la creazione di shunt interatriale sinistro-destro, per ridurre la pressione atriale sinistra, la modulazione della contrattilità cardiaca mediante elettrostimolazione, l'attivazione barocettoriale non hanno documentato al momento effetti positivi sulla prognosi del paziente con HFpEF [32].

Negli ultimi anni, tuttavia, nuove evidenze cliniche e un approccio maggiormente orientato alla medicina di precisione hanno modificato significativamente lo scenario terapeutico dell'HFpEF.

Nel 2021 è stato pubblicato uno studio randomizzato multicentrico che ha dimostrato l'efficacia di empagliflozin, un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), nella riduzione dell'endpoint composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con HFpEF [33]. Risultati analoghi sono stati successivamente confermati dallo studio condotto con dapagliflozin, pubblicato l'anno seguente [34].

Questi risultati hanno rappresentato la prima dimostrazione di un beneficio prognostico consistente ottenuto con una terapia farmacologica nei pazienti con HFpEF. Per tale motivo, gli inibitori SGLT2 sono oggi raccomandati con la massima classe di indicazione nelle principali linee guida internazionali europee e americane per il trattamento dell'HFpEF [2, 3], rappresentando le uniche terapie farmacologiche con una dimostrata efficacia prognostica trasversale in questo fenotipo di scompenso. I diuretici mantengono invece un'indicazione prevalentemente sintomatica, finalizzata al controllo della congestione.

Nel contesto di una progressiva personalizzazione della terapia basata sulla caratterizzazione fenotipica dei pazienti con HFpEF, ulteriori recenti evidenze hanno identificato nuove potenziali strategie terapeutiche mirate a specifici sottogruppi.

Lo studio FINEARTS-HF ha dimostrato che finerenone, un antagonista non steroideo del recettore mineralcorticoide, è in grado di ridurre significativamente l'incidenza dell'endpoint composito costituito da morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta [35].

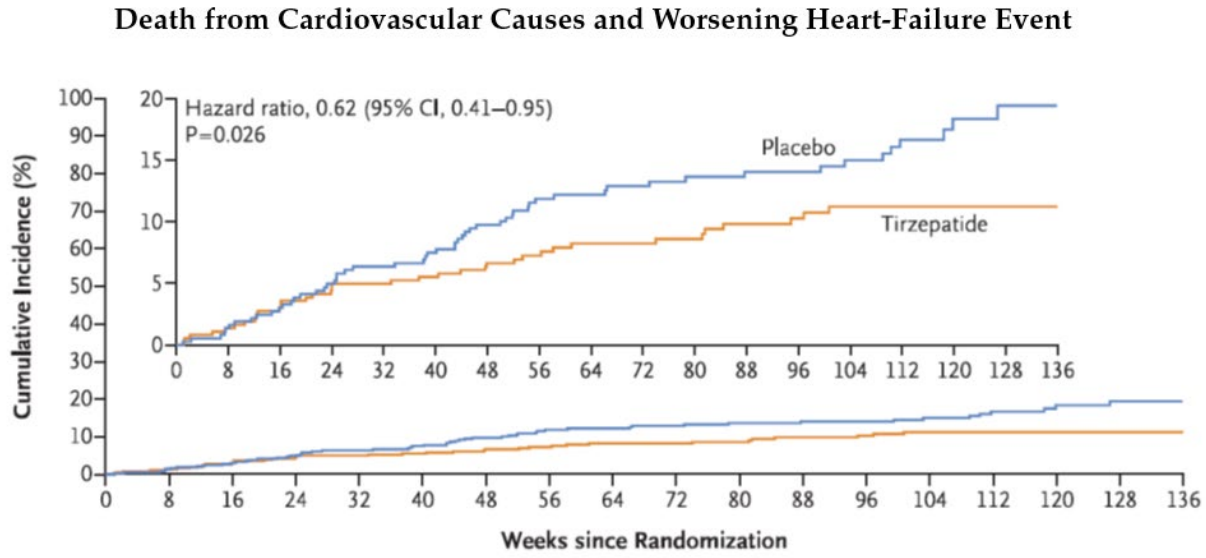
Gli studi STEP-HF hanno evidenziato che semaglutide, agonista del recettore del peptide gluca-

gone-simile tipo 1 (GLP-1), utilizzato nel trattamento del diabete mellito e dell'obesità, determina un miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita nei pazienti con HFpEF e obesità, parallelamente a una significativa riduzione del peso corporeo [36].

Analogamente, nello studio SUMMIT, tirzepatide, agonista recettoriale duale del recettore GIP e GLP-1, ha dimostrato un beneficio clinico nei pazienti con HFpEF, obesità e diabete, riducendo il rischio combinato di morte cardiovascolare e peggioramento dello scompenso cardiaco (Figura 7) [37].

Figura 7

Effetto dell'agonista GIP-GLP-1 Tirzepatide sugli eventi in pazienti con HFpEF e obesità (da ref. 35).



L'efficacia complessiva di questi nuovi approcci terapeutici, così come il loro specifico campo di applicazione nei diversi fenotipi di pazienti con HFpEF, dovrà essere ulteriormente definita attraverso studi più ampi e popolazioni maggiormente selezionate. Tuttavia, queste evidenze aprono scenari terapeutici precedentemente non disponibili e sottolineano l'importanza di una conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi patogenetici, delle comorbilità associate e delle caratteristiche individuali del paziente, elementi fondamentali per una gestione realmente personalizzata dell'HFpEF.

CONCLUSIONI

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata rappresenta una delle principali sfide diagnostiche e terapeutiche della medicina cardiovascolare contemporanea, in relazione alla sua crescente prevalenza, alla complessità diagnostica, alla prognosi sfavorevole e al rilevante impatto sul consumo di risorse sanitarie.

L'elevata eterogeneità della sindrome, determinata dalla molteplicità dei meccanismi fisiopatologici coinvolti e dalla presenza di numerose comorbilità, rende complessa la gestione clinica del paziente con HFpEF, a partire dall'identificazione diagnostica fino alla definizione del fenotipo prevalente e della componente cardiaca responsabile dei sintomi.

Globalmente quasi il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco cronico e circa il 30% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto presenta un fenotipo HFpEF. Sebbene la mortalità intraospeda-

liera e a breve termine possa risultare lievemente inferiore rispetto ai pazienti con HFrEF, la frequenza delle riacutizzazioni, la compromissione della qualità di vita e il progressivo aumento del carico assistenziale rendono l'HFpEF una sindrome di rilevante impatto clinico e sociale.

Il trattamento è stato storicamente limitato e poco specifico; tuttavia, le recenti acquisizioni terapeutiche e una corretta fenotipizzazione dei pazienti hanno modificato significativamente il paradigma gestionale, introducendo strategie farmacologiche in grado di modificare la storia clinica della malattia.

La gestione efficace dell'HFpEF richiede pertanto una valutazione approfondita dei meccanismi fisiopatologici prevalenti nel singolo paziente e una precisa identificazionedelle comorbilità associate.

Diagnosi, fenotipizzazione e trattamento rappresentano quindi fasi consecutive e integrate della gestione dell'HFpEF, indispensabili per ottenere risultati clinici significativi, senza trascurare il controllo sistematico dei fattori di rischio e delle comorbilità attraverso interventi non solo farmacologici.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Køber L, Adamo M, Ruwald AC, et al. 2026 ESC guidelines for the management of heart failure. Eur Heart J. 2026; 00: 1-112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehag100.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022; 145: e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
4. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. Eur Heart J. 2019; 40: 2155-2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz158.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 352-380. DOI: 10.1002/ejhf.2115.
6. Packer M. A reclassification of heart failure based on recognition of heart failure with normal to supernormal ejection fraction, a clinically common form of cardiac contracture, with distinctive pathophysiological and therapeutic features. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 669-672. DOI: 10.1002/ejhf.2849.
7. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023; 118: 3272-3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.
8. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail. 2018; 6: 678-685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
9. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. JAMA. 2023; 329: 827-838. DOI: 10.1001/jama.2023.2020.
10. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1574-1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
11. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac versus cardiac mortality in heart failure with preserved, midrange, and reduced ejection fraction. J Am Heart Assoc. 2019; 8: 134-141. DOI: 10.1161/JAHA.119.013441.
12. Shahim A, Hourqueig M, Lund LH, et al. Long-term outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: predictors of cardiac and non-cardiac mortality. ESC Heart Fail. 2023; 10: 1835-1846. DOI: 10.1002/ehf2.14302.
13. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014; 11: 507-515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83.
14. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J. 2018; 39: 2780-2792. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy301.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28: 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography and for heart failure with preserved ejection fraction diagnosis: an update from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2025; 38: 537-569. DOI: 10.1016/j.echo.2025.03.011.
17. Ali D, Tran P, Ennis S, et al. Rising arterial stiffness with accumulating comorbidities associates with heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2023; 10: 2487-2498. DOI: 10.1002/ehf2.14422.
18. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 998-1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.

19. Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 936-955. DOI: 10.1002/ejhf.2894.

20. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018; 138: 861-870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

21. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019; 40: 3297-3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.

22. Rasalam R, Sindone A, Deed G, et al. State of precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction in a new therapeutic age. ESC Heart Fail. 2025; 12: 1544-1557. DOI: 10.1002/ehf2.15205.

23. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. JACC Heart Fail. 2020; 8: 172-184. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.

24. Bellicini MG. HFpEF and HFmrEF in acute decompensated heart failure: isolated diastolic dysfunction or alternative cardiac pathologies? Intern Emerg Med. 2025; 20: 2389-2392. DOI: 10.1007/s11739-025-04097-w.

25. Dhont S, Verbrugge FH, Verwerft J, Bertrand PB. Non-invasive imaging in acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024; 13: 575-582. DOI: 10.1093/ehjacc/zuae041.

26. Baudry G, Lescroart M, Kimmoun A. Are left ventricular ejection fraction phenotypes meaningful in acute heart failure? Eur J Heart Fail. 2023; 25: 829-831. DOI: 10.1002/ejhf.2889.

27. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, et al. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US communities (2005-2014). Circulation. 2018; 138: 12-24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027551.

28. Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, et al. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction – insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2022; 24: 335-350. DOI: 10.1002/ejhf.2408.

29. Lund LH, Maggioni AP, Crespo-Leiro MG, et al. Outcomes of heart failure with reduced, mildly reduced, or preserved ejection fraction: the ESC HF III registry. Eur Heart J. 2026; 47: 2326-2341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf1074.

30. Farmakis D, Tromp J, Marinaki S, et al. LV ejection fraction phenotypes in hospitalized heart failure: REPORT-HF registry. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 818-828. DOI: 10.1002/ejhf.2833.

31. Rosalia L, Ozturk C, Shoar S, et al. Device-based solutions to improve cardiac physiology and hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Basic Transl Sci. 2021; 6: 772-795. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.06.002.

32. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2023; 81: 1835-1878. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.393.

33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021; 385: 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022; 387: 1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.

35. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024; 391: 1475-1485. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107.

36. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023; 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.

37. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025; 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Fabio Lattanzi
U.O. Cardiologia 1
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
Via Paradisa 2
56124 Pisa
E-mail: f.lattanzi@ao-pisa.toscana.it

Il trapianto di cuore oggi: indicazioni, stato delle donazioni, rete organizzativa

Heart transplantation today: indications, donation status, and organizational network

Sofia Martin-Suarez;* Martina Sapia; *Davide Pacini

Unità operativa di cardiochirurgia. Programma trapianto cardiaco e assistenza al circolo nell'adulto
Irccs azienda ospedaliera universitaria di Bologna – Ospedale Sant'Orsola

ABSTRACT

Introduzione. Il trapianto di cuore rappresenta una soluzione terapeutica fondamentale per i pazienti affetti da cardiopatia terminale. Negli ultimi decenni, la disciplina ha conosciuto sviluppi significativi sia in termini di tecniche chirurgiche che di gestione post-operatoria.
Scopo. Il presente lavoro si propone di fornire una sintesi aggiornata dello stato attuale del trapianto cardiaco, integrando il contesto storico con l'analisi delle principali criticità, dei limiti e dei percorsi di donazione e trapianto a livello locale, nazionale e internazionale. Obiettivo ulteriore è promuovere un maggiore coinvolgimento dei medici di medicina generale nella presa in carico e nel follow-up dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.
Materiali e Metodi. È stata condotta una revisione della letteratura scientifica riguardante il trapianto di cuore, focalizzandosi su dati epidemiologici, tassi di sopravvivenza e protocolli di gestione post-trapianto, integrando le esperienze cliniche del nostro centro.
Conclusioni. I risultati evidenziano l'importanza di un approccio multidisciplinare e dell'aggiornamento dei medici di medicina generale riguardo alle sfide e all'assistenza dei pazienti trapiantati di cuore. È cruciale promuovere un dialogo attivo tra specialisti e medici di base per migliorare gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti.

Parole chiave: Trapianto di cuore; Scompenso cardiaco; Donazione; DCD.

***Introduction**. Heart transplantation is the standard therapy for managing patients with advanced heart failure. In recent decades, advancements in surgical techniques and immunosuppressive therapy have significantly improved outcomes, but challenges related to organ availability and post-operative management persist.*
***Objective**. This paper aims to provide a comprehensive overview of the current state of heart transplantation, examining the issues and limitations of the procedure, the pathways of donation and transplantation at local, national, and global levels, while promoting greater involvement of general practitioners in the management of transplanted patients.*
***Materials and Methods**. A systematic review of the literature and current clinical guidelines was conducted, focusing on epidemiological data, donor and recipient selection strategies, post-operative management protocols, and follow-up practices. Clinical experiences from our center were integrated to align the evidence with relevant data.*
***Conclusions**. The results of this study highlight the importance of a multidisciplinary approach in managing heart transplant recipients. It is essential for general practitioners to be informed about the complexities of transplantation to become key players in the continuity of care. An active collaboration between specialists and primary care physicians can significantly improve clinical outcomes and optimize the quality of life for patients, addressing the current challenges in the field of transplant medicine.*

***Keywords:** Cardiac Transplantation; Heart failure; Donation; DCD.*

LA STORIA DEL TRAPIANTO CARDIACO

La storia del trapianto cardiaco inizia nei primi anni del Novecento, con i pionieristici tentativi di trapianto di cuore effettuati nel 1905 dai chirurghi francesi Alexis Carrel e Charles Guthrie, che speri-

mentarono il posizionamento del cuore nel collo di cani, gettando le basi per future ricerche nel campo del trapianto di organi.

Il primo trapianto cardiaco umano di successo è stato eseguito dal chirurgo sudafricano Christiaan Barnard il 3 dicembre 1967 a Città del Capo. Questo intervento fu possibile grazie alle tecniche di prelievo e impianto sviluppate negli Stati Uniti da Norman Shumway e Richard Lower, che condussero ricerche cliniche affinché il trapianto potesse diventare una pratica realizzabile [1].

Tuttavia, i primi trapianti di cuore eseguiti dopo Barnard si rivelarono problematici, poiché avvenivano in assenza di una terapia immunosoppressiva adeguata. La maggior parte dei ricevitori sviluppava rigetti acuti, portando a un alto tasso di mortalità. La scoperta della ciclosporina, un immunosoppressore scoperto nel 1971 dal microbiologo olandese Jean F Borel, cambiò radicalmente il panorama del trapianto cardiaco, consentendo di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato e migliorando significativamente la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti [2, 3].

Un altro aspetto fondamentale nello sviluppo del trapianto cardiaco è la definizione di morte encefalica. Questo concetto fu formalmente definito nel 1968 dalla *Harvard Medical School* durante una conferenza sul tema, stabilendo criteri etici e legali per la donazione degli organi. La morte encefalica indica la perdita irreversibile di tutte le funzioni cerebrali, incluso il tronco encefalico, e ha contribuito ad aumentare il numero di organi disponibili per il trapianto, garantendo la loro viabilità [4].

In Italia, il primo trapianto cardiaco fu eseguito il 14 Novembre 1985 presso l'ospedale di Padova dal cardiochirurgo Vincenzo Gallucci. Questo intervento rappresentò una pietra miliare nella storia della medicina italiana, segnando l'inizio di una serie di trapianti cardiaci che hanno salvato innumerevoli vite nel corso degli anni. Da quel momento, il trapianto cardiaco in Italia è evoluto notevolmente, con l'implementazione di protocolli rigorosi e la creazione di una rete per la gestione degli organi donati.

A Bologna, il primo trapianto di cuore fu eseguito dai professori Pierangeli e Arpesella il 23 ottobre 1991. Prima di questo intervento pionieristico, il professor Arpesella e il professor Marinelli avevano sviluppato un protocollo tecnico e gestionale completo, elaborato in collaborazione con i cardiologi specializzati nella gestione dello scompenso, rappresentati dal gruppo del professor Carlo Magelli. Questa sinergia tra chirurgi e cardiologi fu fondamentale per garantire un approccio multidisciplinare al trapianto, contribuendo in modo determinante al successo dell'intervento e aprendo la strada a futuri trapianti cardiaci nella regione.

LA COMPLESSITÀ DEL PROGRAMMA TRAPIANTO

Il trapianto cardiaco si conferma, attualmente, il trattamento terapeutico più efficace per i pazienti affetti da cardiopatia terminale [5]. Nonostante i progressi nello sviluppo di dispositivi meccanici di assistenza cardiaca, come i dispositivi di assistenza ventricolare (VAD), che possono temporaneamente supportare la funzione cardiaca [6], il trapianto rimane una risorsa limitata. La scarsità di donatori, in relazione all'aumento della prevalenza di cardiopatia, comporta tempi di attesa significativamente prolungati e un tasso di mortalità elevato tra i pazienti in attesa di trapianto.

Per ottimizzare l'accesso a organi donati, sono state elaborate diverse strategie. Queste includono l'ottimizzazione della gestione dei donatori in morte cerebrale, la valutazione sistematica della funzionalità dell'organo e l'implementazione di sistemi di trasporto avanzati che consentono l'allocazione di organi anche da donatori distanti e in condizioni reversibilmente subottimali. Inoltre, i programmi di trapianto cardiaco da donatori DCD (donazione da arresto cardiaco) rappresentano un'importante innovazione nella massimizzazione delle risorse organiche disponibili.

La comunità scientifica sta attualmente investigando ulteriori alternative terapeutiche, come lo xenotrapianto, che prevede l'impiego di organi di origine animale, e lo sviluppo di cuori biomeccanici,

quest'ultimi potenzialmente in grado di fornire supporto emodinamico ai pazienti in attesa di un trapianto definitivo.

Inoltre, i pazienti candidati a trapianto cardiaco presentano caratteristiche sempre più complesse. Molti di essi sono sottoposti a reinterventi complessi e plurioperati, frequentemente portatori di dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) e manifestano un'elevata sensibilizzazione immunologica, che complica ulteriormente la gestione clinica [7]. Tra i riceventi, vi sono anche pazienti con cardiopatie congenite complesse, che hanno subito molteplici interventi chirurgici e che presentano spesso un coinvolgimento multiorgano. Spesso i pazienti giungono al trapianto in condizioni critiche, assistiti da supporto meccanico avanzato o in situazioni simili. Questa complessità clinica richiede un approccio multidisciplinare e una valutazione approfondita, al fine di ottimizzare gli esiti post-operatori e affrontare le sfide concomitanti legate alla gestione del trapianto cardiaco.

D'altro canto, i donatori di organi non sono sempre ideali. Un donatore ideale è generalmente definito come un paziente di età inferiore ai 50 anni, privo di anomalie della contrattilità cardiaca, con tempi di ischemia brevi, non in trattamento con inotropi e senza infezioni in corso, presentando un rischio infettivo pari a zero. Tuttavia, dal 2020 in Italia, la percentuale di donatori a rischio standard per quanto riguarda il profilo infettivo si è notevolmente ridotta, attualmente rappresentando meno del 20% del totale. Inoltre, l'età media dei donatori di organi è aumentata da 58 anni a 63 anni dal 2018 a oggi. Questa tendenza è riflessa anche nella nostra esperienza clinica, dove l'età media dei donatori di cuore supera significativamente i 50 anni.

Un ulteriore aspetto critico riguarda la funzione cardiaca dei donatori proposti, che frequentemente manifestano disfunzione cardiaca, talvolta reversibile. La valutazione della reversibilità della disfunzione, spesso associata alla morte encefalica e ai fenomeni di *storm* neurogeno conseguenti [8], richiede un tempo che non sempre è disponibile tra la constatata morte e l'allocazione degli organi, portando conseguentemente al rifiuto dell'organo. Un esempio emblematico di questa complessità è la sindrome di Takotsubo; recenti report e piccole casistiche hanno dimostrato la possibilità di successo del trapianto anche in cuori affetti da questa condizione, suggerendo che una valutazione approfondita potrebbe consentire l'utilizzo di organi che altrimenti verrebbero scartati [9, 10].

L'ADESIONE ALLA DONAZIONE

Un significativo ostacolo nel campo dei trapianti, e in particolare nel trapianto cardiaco, è rappresentato dalla resistenza della popolazione alla donazione di organi, che si attesta attorno al 30%. Questo livello di opposizione ha un impatto notevole, comportando, ad esempio, una previsione di oltre 2000 trapianti d'organo non effettuati nel 2024. La percentuale di opposizione alla donazione durante il rinnovo della carta d'identità varia in modo significativo tra le diverse regioni italiane: si osserva un valore del 24% nelle regioni più virtuose, che sale fino a quasi il 47% in altre regioni, con una media nazionale del 36%. L'Italia non è tra i paesi con i tassi più elevati di opposizione, si confronta con nazioni come la Germania, dove il livello di opposizione alla donazione si aggira attorno al 50%. Questa situazione evidenzia l'importanza di campagne di sensibilizzazione e informazioni mirate, volte a ridurre la resistenza sociale alla donazione di organi e promuovere una maggiore disponibilità per i trapianti.

IL SISTEMA DI ALLOCAZIONE DEGLI ORGANI E I LIVELLI DI PRIORITÀ

Attualmente in Italia, il processo di donazione è coordinato dal Centro Nazionale Trapianti (CNT). Quando si verifica un'offerta di donazione, il CNT operativo viene immediatamente informato e, in prima istanza, comunica la disponibilità ai centri che hanno richieste urgenti di primo livello. Se la donazione non è accettata, viene offerta alla macroarea di

appartenenza per le urgenze di secondo livello. Qualora anche in questo caso venisse rifiutata, la donazione viene poi proposta al centro regionale di riferimento. Se la donazione non viene accettata nemmeno da quest'ultimo, entra nel circuito delle eccedenze.

Dal 2020, il sistema di allocazione degli organi in Italia prevede tre livelli di priorità, che riflettono la gravità clinica dei pazienti. Il livello I, o urgenza nazionale, è riservato ai pazienti, ancora candidabili al trapianto, che si trovano in supporto meccanico a breve termine, come i portatori di cuori artificiali o di LVAD (*left ventricular assist device*) con complicanze significative, comprensive di infezioni profonde, *failure* del sistema o trombosi, tutte documentate in modo esaustivo. Questi ricevitori hanno accesso prioritario a qualunque organo disponibile, sia nazionale che estero, e possono ricevere donazioni da donatori di gruppo zero a riceventi di gruppo A, per esempio.

Il secondo livello di priorità (livello II o macroarea) è attribuito ai pazienti ospedalizzati che utilizzano sistemi di supporto meccanico non ECMO, come contropulsatore o pompe assiali, o che sono in trattamento inotropo da oltre sette giorni senza possibilità di essere candidati per un LVAD. Questo livello include anche pazienti con fenotipi aritmici non suscettibili a trattamento ablativo, adulti con cardiopatie congenite o con assistenza meccanica a lungo termine accompagnata da almeno due complicanze minori, che possono includere insufficienza valvolare aortica o pregressa trombosi risolta e scompenso cardiaco. Questi pazienti hanno accesso alle donazioni all'interno della loro macroarea di appartenenza, qualora non siano state accettate le richieste di livello I e possano ricevere organi da donatori omogruppo.

Il terzo livello di priorità è dedicato ai pazienti in lista di attesa standard, che possono beneficiare delle donazioni non accettate dalle diverse urgenze. Questi pazienti, pur non avendo una condizione critica immediata, sono comunque in attesa di un trapianto e possono ricevere organi in base alla disponibilità e alle condizioni cliniche, una volta esauriti i criteri di priorità per i livelli superiori.

LA VALUTAZIONE E LA GESTIONE DEL DONATORE

Come evidenziato in precedenza, esistono molteplici ostacoli che giustificano il costante squilibrio tra il numero di donatori di cuore e i pazienti in attesa di trapianto. Per aumentare il pool di donatori, sono state e continuano a essere implementate diverse strategie. Una delle prime strategie consiste nella corretta valutazione e gestione del donatore, mediante l'utilizzo di esami diagnostici volti a determinare l'idoneità dell'organo. Tra questi, l'ecocardiogramma, inclusi quelli transesofageo e da stress, sono fondamentali.

In particolare, il protocollo denominato *Adon-HERS*, sviluppato nel nostro centro, prevede una valutazione ecografica transtoracica al letto del paziente, sia in condizioni basali che sotto stress farmacologico. Questo protocollo consente di valutare la riserva contrattile nei cuori con deficit sistolico temporaneo e reversibile, e serve anche ad escludere la patologia coronarica in assenza di coronarografia, quando non è praticabile a causa di risorse o condizioni cliniche avverse. L'ecocardiogramma ha infatti la capacità di rivelare eventuali ischemie inducibili [11, 12].

Oltre alla corretta e dettagliata valutazione anatomica e funzionale dell'organo cuore, la gestione del donatore è altrettanto cruciale. Esistono protocolli ben definiti che prevedono un bilanciamento adeguato dei farmaci vasopressori, una gestione accurata del bilancio idrico ed elettrolitico e l'uso di terapia ormonale. La gestione del donatore in morte encefalica presenta una complessità particolare, poiché la morte cerebrale comporta un rilascio di precursori dell'infiammazione e tossine, rendendo difficile il mantenimento dei parametri vitali [13].

Una gestione e valutazione condivisa, caratterizzata dal massimo rispetto e collaborazione tra il centro donativo e il centro ricevente, può aumentare significativamente la probabilità di accettazione dell'organo. Questa sinergia è fondamentale per migliorare l'efficacia del processo di donazione e massimizzare l'utilizzo degli organi disponibili.

I SISTEMI DI TRASPORTO DEGLI ORGANI

Un aspetto fondamentale per aumentare l'accettabilità degli organi è rappresentato dai nuovi sistemi di trasporto, progettati per garantire la massima protezione dell'organo durante il trasferimento dal donatore al ricevente [14, 15]. Questi sistemi consentono l'utilizzo di organi anche a distanza o con caratteristiche che, senza tali tecnologie, verrebbero scartati. Tradizionalmente, gli organi, e in particolare il cuore, venivano trasportati dopo il prelievo e la conservazione con soluzione cardioplegica, utilizzando metodi semplici che prevedevano il trasporto in ipotermia. Tuttavia, questi sistemi non erano in grado di monitorare la temperatura durante il viaggio e non garantivano un raffreddamento omogeneo.

Oggi, in conformità con le linee guida internazionali e nazionali, gli organi devono essere trasportati secondo un protocollo di ischemia fredda controllata, mantenendo la temperatura fra i 4 e 8 gradi Celsius, monitorata e registrata. Questo approccio ha già dimostrato di ridurre significativamente la percentuale di disfunzioni primarie del *graft* dopo il trapianto, traducendosi in risultati migliori in termini di sopravvivenza, anche a lungo termine [16, 17].

Un sistema più sofisticato prevede il trasporto del cuore perfuso con sangue ossigenato in condizioni di normotermia e mantenuto battente. Questo metodo consente di trasportare il cuore in una condizione più fisiologica, dotato di monitoraggio continuo che permette di valutare costantemente la qualità dell'organo e di effettuare indagini al suo arrivo presso il centro ricevente, qualora non fosse stato possibile farlo al momento del prelievo. Sebbene questi sistemi siano costosi e complessi, richiedendo un'adeguata preparazione da parte dell'operatore, presentano vantaggi significativi, soprattutto nel recupero di organi altrimenti scartati per qualità o distanza, consentendo il prelievo di organi molto lontani, poiché non si trovano in stato di ischemia [18].

La durata dell'ischemia è il principale fattore di rischio per il fallimento del *graft*, in quanto è direttamente proporzionale a questo rischio. Un ulteriore sistema disponibile sul mercato è la perfusione ematica fredda a cuore fermo. Questo approccio rappresenta una via intermedia rispetto ai precedenti, poiché, sebbene il cuore sia fermo e freddo, è comunque irrorato da sangue ossigenato, consentendo di mantenere l'omeostasi cellulare per un periodo di tempo prolungato. I dati raccolti sull'efficacia di questi sistemi sono estremamente promettenti [19].

LA MORTE CARDIOCIRCOLATORIA E LA DONAZIONE DCD

La possibilità di utilizzare cuori provenienti da donatori che soddisfano i criteri di morte cardiocircolatoria rappresenta un'ulteriore modalità per incrementare il pool di donatori. La legge italiana definisce la morte come la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo, che può verificarsi sia per danno diretto (definito morte encefalica) sia per mancanza di perfusione cerebrale in seguito all'arresto della circolazione, per un intervallo di tempo tale da determinare infine la perdita irreversibile di tutte le funzioni encefaliche necessarie per attestare il decesso. Sebbene sia noto che la cessazione delle funzioni cerebrali avvenga in pochi minuti, la legge italiana prevede un periodo di monitoraggio di 20 minuti di arresto circolatorio (inteso come assenza totale di attività elettrica del cuore), prima di poter accertare la morte. Questo approccio differisce da quello di altri paesi, come Spagna e Regno Unito, dove sono sufficienti 5 minuti di assenza di circolo per attestare il decesso, presupponendo che dopo tale intervallo avvenga la cessazione irreversibile delle funzioni cerebrali.

I lunghi tempi di agonia e arresto cardiaco previsti dalla legislazione italiana hanno sollevato dubbi sulla viabilità dell'organo cuore per la donazione. Tuttavia, per gli organi viscerali, i donatori con criteri di morte cardiocircolatoria sono stati già utilizzati dal 2015. Un gruppo multidisciplinare e multicentrico italiano ha lavorato nel biennio 2022-2023 per sviluppare le basi di un protocollo nazionale per la gestione del donatore con criteri di morte cardiocircolatoria, consentendo così il recupero dell'organo

cuore per la donazione. Il protocollo nazionale prevede come punti irrinunciabili l'utilizzo della perfusione toraco-addominale, escludendo la perfusione cerebrale. Di conseguenza, ogni centro ha ulteriormente elaborato un proprio protocollo aziendale per il prelievo di questi organi.

Il primo trapianto di cuore da un donatore con morte cardiocircolatoria è avvenuto a Padova nel maggio 2023, riportando risultati eccellenti. Successivamente, a Verona, Torino e Bologna, abbiamo avviato anche il nostro programma di trapianto cardiaco da donatori DCD (*Donation after Cardiac Death*). A Bologna, abbiamo effettuato il primo caso il 3 agosto 2023 e, in tre anni, sono stati eseguiti oltre 20 interventi, rappresentando più del 15% dei nostri trapianti complessivi. Questi sono trapianti che non sarebbero stati possibili nel periodo storico precedente. I risultati, sia a livello locale che nazionale, si sono dimostrati eccellenti, senza alcun incremento della mortalità o delle complicanze, come la disfunzione primaria del *graft*, rispetto ai donatori con criteri di morte encefalica, in linea con le evidenze globali [20, 21].

Presso il nostro centro, il documento italiano per il trapianto cardiaco da donatori DCD è stato adattato per includere la perfusione toraco-addominale normotermica (TA-NRP) mediante l'utilizzo di una macchina ECMO. Questo approccio consente di applicare la nostra procedura in qualsiasi centro che abbia un protocollo ECMO per il DCD viscerale, effettuando piccole modifiche al circuito e grazie ad una complessa organizzazione delle risorse, in particolare quelle umane [22].

L'uso dell'ECMO presenta vantaggi significativi rispetto alla circolazione extracorporea, aumentando la nostra mobilità anche in centri che non possiedono risorse cardiochirurgiche o ECMO. Questo ci permette di trasportare la macchina stessa, come già avvenuto in due occasioni precedenti, per garantire la corretta gestione del donatore e l'ottimizzazione del recupero dell'organo.

LA SELEZIONE DEL RICEVENTE

Il successo del trapianto cardiaco non dipende esclusivamente dalla disponibilità di organi donati, ma anche dalla corretta selezione dei riceventi, che devono rispettare precise indicazioni e controindicazioni. La candidabilità al trapianto cardiaco richiede innanzitutto un percorso diagnostico e terapeutico accurato. I pazienti candidati sono tipicamente quelli in terapia medica massimale tollerabile, che presentano sintomi gravi e limitazioni funzionali significative anche con minimi sforzi, insieme a frequenti ospedalizzazioni per scompenso, deterioramento della funzionalità degli organi, aumento progressivo e dannoso della terapia farmacologica, cachexia cardiaca e fenotipo aritmico.

Inoltre, nei casi in cui il paziente richieda cure intensive e/o supporti meccanici, si parla non solo di indicazione alla terapia sostitutiva cardiaca, ma anche di indicazioni d'urgenza. Nella comunità trapiantologica è importante considerare la terapia sostitutiva della funzione cardiaca, inclusi gli impianti di ventricoli artificiali, nel nostro armamentario terapeutico. Solo una percentuale variabile di pazienti può beneficiare esclusivamente del trapianto cardiaco come unica opzione terapeutica.

È fondamentale che il paziente non presenti controindicazioni, che generalmente includono condizioni che rappresentano fattori prognostici negativi per la sopravvivenza a lungo termine, indipendentemente dalla condizione cardiaca. Queste controindicazioni possono comprendere la presenza di severe vasculopatie, tumori maligni, alcune patologie psichiatriche e l'uso di droghe. Allo stesso modo, condizioni acute quali uno stato settico o lesioni neurologiche possono compromettere il buon esito del trapianto. Identificare il candidato al trapianto in grado di trarre il massimo beneficio dalla procedura richiede uno screening generale. Un processo a volte prolungato prima dell'inserimento in lista d'attesa [23].

LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE ALLA BASE DEL PROGRAMMA TRAPIANTO CARDIACO

Il nostro Programma di Trapianto cardiaco e assistenza circolatoria per adulti è strutturato attorno a

un gruppo multidisciplinare che comprende diverse figure professionali. Tale squadra è composta da cardiologi responsabili della gestione clinica, dello screening e della sorveglianza post-trapianto, insieme a cardiochirurghi che si occupano di tutti gli aspetti chirurgici e organizzativi riguardanti sia i pazienti trapiantati sia quelli sotto supporto meccanico, come i dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) e i supporti a breve termine come l'ECMO.

Inoltre, il team include anestesisti dedicati, personale infermieristico specializzato, fisioterapisti e psicologi, nonché personale amministrativo, tutti coinvolti nell'assistenza complessiva del paziente. Questo approccio multidisciplinare garantisce una cura integrata e continua, fondamentale per ottimizzare i risultati clinici e il benessere del paziente.

Ogni paziente viene approfonditamente discusso durante gli incontri settimanali del team multidisciplinare, consentendo di raggiungere un consenso unanime sulla decisione terapeutica finale più appropriata e coerente per ciascun caso specifico. Inoltre, il nostro gruppo è riconosciuto a livello regionale e, in parte, nazionale come centro di riferimento per la gestione di pazienti con grave patologia cardiaca, sia cronica che acuta. Questa reputazione ci consente di fornire cure di alta qualità e contribuire significativamente alla comunità clinica.

Il giorno della donazione, il Centro Regionale di Coordinamento Trapianti, che svolge un ruolo organizzativo cruciale nell'intero percorso donativo, notifica il cardiochirurgo della disponibilità dell'organo. Vengono forniti tutti i dati necessari per selezionare il candidato più idoneo, tenendo conto di fattori quali gruppo sanguigno, corporatura, gravità della condizione clinica e tempi di attesa. La decisione finale è sempre condivisa con i colleghi cardiologi.

Da quel momento, si attiva l'intero "sistema trapiantologico", che comprende la convocazione del paziente e l'organizzazione delle diverse figure professionali coinvolte, tra cui anestesisti rianimatori, personale infermieristico, operatori di sala e l'equipe dedicata al prelievo d'organo, composta da un ulteriore team di chirurghi. Una volta eseguito il trapianto, il paziente viene trasferito in rianimazione e successivamente in reparto.

La degenza media per ogni paziente trapiantato, con ampia variabilità, si aggira attorno ai 40 giorni. Questo prolungato ricovero è essenziale per garantire un'adeguata riabilitazione del paziente e monitorare il grado di rigetto, il quale viene valutato mediante biopsie endomiocardiche eseguite con frequenza nelle prime settimane post-operatorie. Ogni campione bioptico viene analizzato rapidamente dai colleghi anatomopatologi, i quali svolgono un ruolo fondamentale nella diagnostica del rigetto.

Il monitoraggio del rigetto è fondamentale per adattare la terapia immunosoppressiva, la quale deve essere somministrata in dosi ottimali: un'eccessiva immunosoppressione aumenta il rischio di infezioni, mentre una terapia insufficiente non è in grado di controllare adeguatamente la risposta immunologica. Nelle fasi iniziali post-trapianto, è possibile osservare gradi variabili di rigetto; tuttavia, la biopsia endomiocardica consente di identificarlo e trattarlo tempestivamente, prevenendo potenziali ripercussioni sulla funzionalità dell'organo.

L'EPIDEMIOLOGIA DEL TRAPIANTO CARDIACO

La nostra attività di trapianto annuo ha mostrato variazioni numeriche, con fluttuazioni che riflettono le tendenze a livello nazionale e internazionale, fortemente influenzate dall'epidemiologia dei donatori. Negli ultimi anni, abbiamo effettuato circa 40 trapianti all'anno, accompagnati da 10-15 pazienti sottoposti a impianto di VAD, per un totale di circa 50 pazienti all'anno affetti da cardiopatia terminale trattati con terapia sostitutiva della funzione cardiaca.

Il tasso di sopravvivenza a un anno varia dal 82% all'85%, in linea con le statistiche osservate nei registri internazionali. La sopravvivenza a tre e cinque anni si attesta circa attorno all'80% e al 78%, rispettivamente, mentre quasi il 70% dei nostri pazienti riesce a sopravvivere fino a dieci anni.

A livello globale, si effettuano circa 5.000 trapianti cardiaci all'anno, includendo Europa, Stati Uniti e al-

tre nazioni. Negli ultimi 32 anni, più di 112.000 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cuore nel mondo. Sia a livello internazionale che nazionale, si è osservato un incremento nel numero totale di trapianti cardiaci. In Italia, il numero di trapianti è passato da circa 238 nel 2020, anno della pandemia da COVID-19, a 467 nel 2025.

La sopravvivenza a un anno per la casistica nazionale è del 75%, con risultati eccellenti oltre il primo anno. La mortalità si concentra principalmente nella fase immediatamente post-trapianto, con un tasso di circa il 10%. Questa mortalità è in gran parte attribuibile alle complicanze in pazienti sempre più complessi, sebbene rigorosamente selezionati, mentre una minor parte è dovuta a disfunzione dell'organo, nota come "*primary graft dysfunction*". Quest'ultima si verifica in tutte le casistiche mondiali con una variabilità significativa a seconda della definizione adottata, ma è calcolabile intorno al 10%, con una mortalità che varia dal 30% al 40%.

A lungo termine, i pazienti trapiantati di cuore possono generalmente tornare a una vita normale, riprendendo attività lavorative, sport e di vita relazionale, a condizione di seguire regolarmente le visite di controllo necessarie per garantire la funzionalità dell'organo e prevenire, identificare e trattare eventuali effetti collaterali della terapia immunosoppressiva. Questi effetti secondari possono includere l'insorgenza di diabete mellito, osteoporosi, insufficienza renale e neoplasie, come linfomi e melanomi. È fondamentale monitorare anche le infezioni e la salute del *graft*, con particolare attenzione alla malattia coronarica, che rappresenta una delle complicanze più significative a lungo termine.

CONCLUSIONI

Il presente lavoro è stato elaborato per offrire alla comunità dei cardiologi clinici e medici di medicina generale un'analisi dettagliata e incisiva sul fenomeno del trapianto di cuore. È fondamentale che i professionisti del settore siano ben informati sulle sfide e le limitazioni di questa procedura, sui percorsi diagnostico-terapeutici e sull'attuale panorama delle donazioni e dei trapianti, sia a livello locale che globale. La nostra intenzione è stimolare un impegno attivo e una partecipazione informata da parte dei medici, affinché possano diventare alleati fondamentali nella gestione dei pazienti trapiantati. Solo attraverso una collaborazione multidisciplinare possiamo migliorare gli esiti clinici e affrontare le crescenti sfide della medicina trapiantologica. Invitiamo tutti i colleghi a integrarsi in questo dialogo cruciale per il futuro della salute cardiovascolare e per la vita dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong L, Jenkins S. Every Second Counts. New York: Broadway Books, 2003.
2. Ishaq F, Guha A. History of heart transplant: setting the stage. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2025; 21: 5-12. DOI: 10.14797/mdcvj.1579.
3. Sivathasan C. Experience with cyclosporine in heart transplantation. Transplant Proc. 2004; 36(2 Suppl): 346S-348S. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.01.072. PMID: 15041365.
4. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968; 205: 337-340. PMID: 5694976. https://hods.org/English/h-issues/documents/ADefinitionofIrreversibleComa-JAMA1968.pdf.
5. Srivastava PK, Kittleson MM. Modern advances in heart transplantation. Prog Cardiovasc Dis. 2024; 82: 147-156. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.01.012. PMID: 38244826.
6. Boulet J, Wanderley MRB Jr, Mehra MR. Contemporary left ventricular assist device therapy as a bridge or alternative to transplantation. Transplantation. 2024; 108: 1333-1341. DOI: 10.1097/TP.0000000000004834. PMID: 37872668.
7. Vieira JL, Mehra MR. Heart transplantation candidacy. Curr Opin Organ Transplant. 2021; 26: 69-76. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000828. PMID: 33278151.
8. Machado C. Brain death and the brainstem. Handb Clin Neurol. 2026; 216: 345-359. DOI: 10.1016/B978-0-443-15736-3.00013-5. PMID: 41896017.
9. Khush KK, Malinoski D, Luikart H, et al. Left ventricular dysfunction associated with brain death: results from the Donor Heart Study. Circulation. 2023; 148: 822-833. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063400. PMID: 37465972; PMCID: PMC10529108.
10. Giovannico L, Fischetti G, Mazzone F, et al. Heart transplantation from donors with Takotsubo cardiomyopathy:

clinical outcomes and early experience from a single center. J Clin Med. 2026; 15: 842. DOI: 10.3390/jcm15020842. PMID: 41598779; PMCID: PMC12841911.
11. Mandoli GE, Barilli M, Soviero D, et al. ADONHERS (Aged DONor HEart Rescue by Stress Echo) national protocol: recipient's survival after 10-year follow-up. J Clin Med. 2023; 12: 3505. DOI: 10.3390/jcm12103505. PMID: 37240611; PMCID: PMC10218963.
12. Franchi D, Cini D, Arpesella G, et al. Second-opinion stress tele-echocardiography for the ADONHERS (Aged donor heart rescue by stress echo) project. Cardiovasc Ultrasound. 2010; 8: 20. DOI: 10.1186/1476-7120-8-20. PMID: 20515476; PMCID: PMC2887413.
13. Deana C, Zanierato M, Biasucci D, et al. Management of adult organ donors after brain death in ICU: insights from an Italian survey. J Anesth Analg Crit Care. 2025; 5: 72. DOI: 10.1186/s44158-025-00292-5. PMID: 41153061; PMCID: PMC12570853.
14. Lerman JB, Agarwal R, Patel CB, et al. Donor heart recovery and preservation modalities in 2024. JACC Heart Fail. 2024; 12: 427-437. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.10.012. PMID: 38032571.
15. Leon M. Revolutionizing donor heart procurement: innovations and future directions for enhanced transplantation outcomes. J Cardiovasc Dev Dis. 2024; 11: 235. DOI: 10.3390/jcdd11080235. PMID: 39195143; PMCID: PMC11354710.
16. Lechiancole A, Sponga S, Gliozzi G, et al. Ice-cold storage or controlled hypothermia to preserve marginal grafts in high-risk heart transplantation. Artif Organs. 2025; 49: 229-238. DOI: 10.1111/aor.14887. PMID: 39417374.
17. Silvestry S, Meyer DM, Pham SM, et al. Improved 2-year heart transplant survival with moderate hypothermic donor heart preservation in the GUARDIAN heart registry. J Heart Lung Transplant. 2026; 45: 544-552. DOI: 10.1016/j.healun.2025.10.002. PMID: 41241029.
18. Stehlik J, Farr MA, Mehra MR, et al. Clinical outcomes with normothermic pulsatile organ perfusion in heart transplantation: a report from the OCS Heart Perfusion Registry. Circulation. 2025; 151: 896-909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071743. PMID: 40052272.
19. Rega F, Lebreton G, Para M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion of the donor heart in heart transplantation: the short-term outcome from a randomised, controlled, open-label, multicentre clinical trial. Lancet. 2024; 404: 670-682. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01078-X. PMID: 39153817.
20. Gerosa G, Luciani GB, Pradegan N, et al. Against odds of prolonged warm ischemia: early experience with DCD heart transplantation after 20-minute no-touch period. Circulation. 2024; 150: 1391-1393. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071239. PMID: 39432573.
21. Martin-Suarez S, Botta L, Barberio G, et al. Cardiac function recovery after 20-min hands-off using thoracoabdominal-normothermic regional perfusion. J Heart Lung Transplant. 2026; 45: 324-333. DOI: 10.1016/j.healun.2025.09.003. PMID: 40947079.
22. Antonini MV, Martin-Suàrez S, Botta L, et al. Thoracoabdominal normothermic regional perfusion using mobile closed extracorporeal circuit in circulatory death determination heart donors. ASAIO J. 2025; 71: e61-e65. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002282. PMID: 39145661.
23. Peled Y, Ducharme A, Kittleson M, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the evaluation and care of cardiac transplant candidates-2024. J Heart Lung Transplant. 2024; 43: 1529-1628. DOI: 10.1016/j.healun.2024.05.010. PMID: 39115488.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Sofia Martin-Suarez
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
Cell.: 348/0148802
Interno: 0512149064
E-mail: sofia.martinsuarez@aosp.bo.it

Rischio aritmico nello scompenso cardiaco e terapia elettrica: nuovi orizzonti nell'era dei quattro pilastri

Arrhythmic risk in heart failure and device-based therapy: new horizons in the four-pillar era

Silvia Magnani [1, 2]***; Maria Giovanna Bucci*** [1]***; Hussam Ali*** [1]***; Riccardo Cappato*** [1]

[1] *Arrhythmia & Electrophysiology Centre, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy*
[2] *Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Milan, Italy*

ABSTRACT

Introduzione. Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta è associato ad un elevato rischio di morte cardiaca improvvisa da aritmie ventricolari maligne, responsabile di circa il 50% della mortalità cardiovascolare. Sebbene il defibrillatore impiantabile e la terapia di resincronizzazione cardiaca abbiano dimostrato storicamente una riduzione significativa della mortalità, l'avvento della recente terapia medica con ARNI e glifozine, ha ridotto l'incidenza di mortalità totale in questa popolazione, ridefinendo di fatto le condizioni di base su cui verificare l'efficacia di questi dispositivi.
Obiettivi. Il presente lavoro offre una revisione circa le evidenze attuali sull'impiego dei dispositivi cardiaci nello scompenso cardiaco, discute le novità tecnologiche e terapeutiche emergenti e delinea le prospettive verso una stratificazione del rischio aritmico dinamica e individualizzata.
Metodi e risultati. Attraverso una rassegna narrativa della letteratura (1996-2026), emerge come nuove tecnologie quali il defibrillatore sottocutaneo e i sistemi extravascolari stiano migliorando il profilo di sicurezza dei dispositivi cardiaci nel rischio aritmico del paziente con scompenso cardiaco. Sul fronte della resincronizzazione, la stimolazione del sistema di conduzione tramite la branca sinistra si pone come alternativa promettente alla stimolazione biventricolare tradizionale. La recente introduzione della risonanza magnetica cardiaca offre la possibilità di identificare la fibrosi miocardica come possibile fattore di rischio complementare alla frazione di eiezione.
Conclusioni. I recenti sviluppi in ambito farmacologico e tecnologico stanno consentendo una ridefinizione delle categorie a rischio e delle indicazioni alla protezione mediante defibrillatore dal rischio di morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Defibrillatore impiantabile; Resincronizzazione cardiaca; Morte cardiaca improvvisa; *Bundle branch area pacing*.

Background*. Heart failure with reduced ejection fraction is associated with a high risk of sudden cardiac death from malignant ventricular arrhythmias, accounting for approximately 50% of cardiovascular mortality. Although the implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy have historically demonstrated a significant reduction in mortality, the advent of recent medical therapy with ARNI and gliflozins has reduced the incidence of overall mortality in this population, effectively redefining the baseline conditions for assessing the efficacy of these devices.*
Aims*. The present work provides a review of current evidence on the use of cardiac devices in heart failure, discusses emerging technological and therapeutic innovations, and outlines prospects for dynamic and individualized arrhythmic risk stratification.*
Methods and results*. Through a narrative review of the literature (1996-2026), it emerges how new technologies such as the subcutaneous defibrillator and extravascular systems are improving the safety profile of cardiac devices regarding the arrhythmic risk in patients with heart failure. Regarding resynchronization, conduction system pacing via the left bundle branch emerges as a promising alternative to traditional biventricular pacing. The recent introduction of cardiac magnetic resonance offers the possibility to identify myocardial fibrosis as a potential risk factor complementary to the ejection fraction.*

Conclusions. *Recent pharmacological and technological developments are enabling a redefinition of at-risk categories and indications for defibrillator protection against the risk of sudden death in patients with heart failure.*

Keywords: *Heart failure; Implantable cardioverter-defibrillator; Cardiac resynchronization therapy; Sudden cardiac death; Bundle branch area pacing.*

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta una delle sindromi cliniche a maggiore impatto epidemiologico, prognostico ed economico a livello globale: si stima che oltre 64 milioni di persone nel mondo ne siano affette, con circa un milione di casi in Italia [1]. La sua prevalenza, inoltre, è in progressivo aumento, con un incremento previsto del 34% nei prossimi decenni [2]. La mortalità ad un anno per SC acuto supera il 23% in Europa ed in Nord America, rimanendo la prima causa di ospedalizzazione nei pazienti anziani. Tra le cause di morte associate allo SC, la morte cardiaca improvvisa (MCI) da aritmie ventricolari maligne (tachicardia ventricolare sostenuta, fibrillazione ventricolare) è responsabile di circa la metà di tutti i decessi cardiovascolari in questa popolazione, rappresentando una problematica clinica di primaria importanza.

A partire dagli anni '90, la ricerca clinica ha dimostrato il ruolo fondamentale della terapia farmacologica. In particolare, i beta-bloccanti, come documentato dallo studio COPERNICUS, che aveva evidenziato una riduzione della mortalità per tutte le cause del 35% con il carvedilolo in pazienti con SC severo [3] e gli antagonisti dei mineralcorticoidi (MRA), come dimostrato dallo studio EMPHASIS-HF per l'eplerenone, con una riduzione del 37% dell'endpoint composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione [4], e dallo studio RALES con una riduzione della mortalità del 30% per lo spironolattone [5]; hanno rappresentato la prima linea di difesa per ridurre la mortalità globale e la morte cardiaca improvvisa. Successivamente, sono state sviluppate due strategie strumentali per migliorare la sopravvivenza nello SC con frazione di eiezione (FE) ridotta (HFrEF): il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) e la terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore (CRT-D).

L'ICD è in grado di riconoscere ed interrompere le tachiaritmie ventricolari fatali mediante shock elettrico e, in alcuni sistemi, attraverso la stimolazione anti-tachicardica (ATP). La CRT agisce invece sul substrato fisiopatologico della dissincronia elettromeccanica mediante pacing biventricolare (BiV pacing) sincronizzato, migliorando la funzione sistolica, riducendo la mortalità e le ospedalizzazioni per SC, e aumentando la qualità di vita nei pazienti appropriatamente selezionati [1].

Il panorama clinico è tuttavia profondamente cambiato negli ultimi dieci anni. L'introduzione dei quattro pilastri dello SC nella terapia medica guidata dalle ultime linee guida (GDMT), beta-bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone o angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), antagonisti dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), ha ridotto in modo significativo l'incidenza di MCI nella popolazione con HFrEF [6]. Parallelamente, sono emerse nuove tecnologie di stimolazione cardiaca e defibrillazione, modificando le strategie di impianto, ed i risultati di nuovi trial, ridisegnando le certezze consolidate. Il presente lavoro si propone di fare il punto sullo stato dell'arte, discutere le novità più rilevanti degli ultimi anni e delineare le domande ancora aperte che orientano la ricerca clinica.

METODI

Il presente studio costituisce una rassegna narrativa dell'evidenza disponibile su ICD e CRT-D nello SC. Le fonti utilizzate comprendono i principali trial randomizzati controllati (RCT) e metanalisi pubblicati dal 1996 al 2026, le linee guida internazionali dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA/HRS) e della European Society of Cardiology (ESC) più recenti, e i dati di studi

presentati ai principali congressi di cardiologia nel biennio 2025-2026. La ricerca bibliografica è stata condotta su PubMed e ClinicalTrials.gov utilizzando i seguenti termini chiave: implantable cardioverter defibrillator, heart failure, sudden cardiac death, cardiac resynchronization therapy, conduction system pacing, left bundle branch pacing, S-ICD, EV-ICD, GDMT, ARNI, SGLT2 inhibitors. Non sono stati applicati limiti di lingua. La qualità metodologica degli RCT è stata valutata secondo i criteri CONSORT.

RISULTATI

ICD nella Prevenzione Primaria della MCI: dalla Nascita dei Trial alle Domande del 2025

La storia dell'ICD in prevenzione primaria nello SC prende avvio nel 1996 con il trial MADIT. Lo studio, condotto su 196 pazienti ad alto rischio con cardiopatia ischemica e tachicardia ventricolare inducibile alla stimolazione programmata, dimostrò per la prima volta una riduzione del 54% della mortalità per tutte le cause nel gruppo randomizzato ad ICD rispetto alla terapia medica convenzionale (HR 0.46, p = 0.009) a un follow-up medio di 27 mesi [7].

Il successivo trial MUSTT (1999) avvalorò ulteriormente questi dati in una coorte di 704 pazienti randomizzati, mostrando che la terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofisiologico era utile solo in virtù dell'impianto di un ICD, il quale garantiva da solo una riduzione della mortalità totale superiore al 50% (p < 0.001) [8]. La vera rivoluzione arrivò col MADIT-II (2002), che eliminò definitivamente il prerequisito dell'inducibilità aritmica, aprendo l'orizzonte alla prevenzione primaria. Randomizzando 1232 pazienti con pregressa cardiopatia ischemica e FE ≤ 30%, il MADIT-II registrò una mortalità del 14,2% nel braccio ICD contro il 19,8% del braccio convenzionale, traducendosi in una solida riduzione del rischio relativo del 31% (HR 0.69, p = 0.016) [9].

Lo studio SCD-HeFT (2005) allargò in seguito gli orizzonti ad una popolazione più eterogenea. Arruolando 2521 pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III), ad eziologia sia ischemica che non ischemica (NICM) e con FE ≤ 35%, dimostrò che l'ICD riduceva la mortalità totale del 23% rispetto al placebo (HR 0.77, p = 0.007), mentre la terapia antiaritmica standard con amiodarone si rivelava del tutto inefficace nella sopravvivenza globale (HR 1.06 vs placebo) [10]. Questo risultato estese l'indicazione in prevenzione primaria anche alla cardiopatia non ischemica (NICM), che in questo studio rappresentava il 52% della popolazione totale. In questo stesso ambito di prevenzione primaria per la cardiopatia non ischemica, un ruolo cruciale è stato rivestito dallo studio DEFINITE (2004). Lo studio ha randomizzato 458 pazienti con severa NICM (FE ≤ 35%) e frequenti battiti prematuri ventricolari o tachicardia ventricolare non sostenuta ad impianto di ICD o in sola terapia medica standard. I risultati del DEFINITE hanno evidenziato che l'ICD riduceva in modo altamente significativo il rischio di MCI, con un calo dell'80% (HR 0.20, p = 0.006). Tuttavia, la riduzione del 35% della mortalità per tutte le cause, osservata nel braccio ICD, non ha raggiunto la piena significatività statistica (HR 0.65, p = 0.08) [11].

Parallelamente, importanti trials produssero evidenze negative focalizzate su specifiche finestre temporali: DINAMIT (2004) e IRIS (2009) dimostrarono che l'ICD impiantato precocemente (entro i 40 giorni) dopo un infarto miocardico acuto non riduceva la mortalità totale. Sebbene l'ICD prevenisse efficacemente gli eventi di MCI, tale beneficio veniva vanificato da un aumento speculare delle morti cardiache non aritmiche, in gran parte imputabili all'insufficienza cardiaca [12, 13].

Nell'era della farmacologia moderna, il trial DANISH (2016) ha rappresentato un cruciale punto di svolta per i pazienti con NICM. In questo studio, su 1116 soggetti con NICM sintomatica e FE ≤ 35% in terapia medica ottimizzata, l'ICD dimostrava di dimezzare l'incidenza di MCI, seppur non riducendo in modo statisticamente significativo la mortalità globale nell'intera coorte (HR 0.87, p = 0.28) [14]. Tuttavia, la stratificazione e l'estensione a lungo termine del follow-up del DANISH hanno rivelato una forte interazione con l'età: in una sotto-analisi dello studio, infatti, i pazienti più giovani (≤ 70 anni) hanno

mostrato un significativo beneficio di sopravvivenza globale (HR 0.78, p = 0.04) a differenza dei più anziani, in cui il rischio competitivo di mortalità per cause non cardiache o senescenza annulla il potenziale salvavita del dispositivo [15].

Queste evidenze hanno influenzato l'aggiornamento delle linee guida ESC 2021 [1] e 2023 [16] sullo SC, che hanno conseguentemente declassato l'indicazione ad impianto di ICD per la prevenzione primaria nella NICM ad una raccomandazione di classe IIa.

In una recente metanalisi, Kolben et al. hanno analizzato i dati aggregati dei principali trial ICD nella NICM simulando l'effetto dell'aggiunta progressiva di ARNI e dapagliflozin sulla stima del beneficio relativo dell'ICD. I risultati di questo studio indicano una progressiva riduzione del beneficio incrementale dell'ICD nella NICM con l'ottimizzazione della moderna GDMT [17].

L'Impatto della GDMT moderna sull'Incidenza di MCI

Uno dei fenomeni più rilevanti degli ultimi vent'anni è il progressivo declino dell'incidenza di MCI nei pazienti con HFrEF in seguito all'introduzione di nuove classi farmacologiche nell'ambito della GDMT [6]. Analizzando i bracci di controllo dei grandi trial di terapia medica, l'incidenza di MCI è scesa da 6.67 eventi per 100 pazienti-anno nel trial RALES (1999, spironolattone) a 2.58 eventi per 100 pazienti-anno nel DAPA-HF (2019, dapagliflozin). Su questa traiettoria, i beta-bloccanti si sono dimostrati efficaci nel ridurre la MCI del 31%; l'associazione sacubitril-valsartan nel ridurre del 20% le tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali rispetto a enalapril nel trial PARADIGM-HF, gli SGLT2i nel ridurre l'endpoint composito di arresto cardiaco o MCI del 21% [18].

La conseguenza pratica di questo declino sull'efficienza dell'ICD è misurabile attraverso il Number Needed to Treat (NNT) per salvare una vita: si è passati da circa 5 NNT nei trial storici degli anni '90 a circa 38 NNT nello scenario della GDMT moderna [19, 20]. Se si calcola il costo sanitario per vita salvata con l'ICD nel contesto attuale, il valore supera i 500.000 dollari, ben al di sopra del benchmark di 100.000 dollari generalmente accettato dai sistemi sanitari occidentali [21].

Questi dati non implicano che l'ICD debba essere abbandonato, bensì che la sua prescrizione debba diventare più selettiva e basata su una stratificazione del rischio più precisa e personalizzata di quella indicata dalla sola FE del ventricolo sinistro.

Limitazioni della FE come Criterio Isolato per la Stratificazione del Rischio Aritmico

Le linee guida internazionali identificano attualmente nella FE ≤ 35% il principale criterio per l'indicazione all'impianto di un ICD in prevenzione primaria [1]. Tuttavia, l'evidenza clinica suggerisce che la FE sia un predittore subottimale del rischio di MCI, manifestando una sensibilità limitata [20].

Studi condotti su pazienti deceduti per MCI documentata hanno rivelato che solo il 22% presentava una FE severamente ridotta (≤ 35%) prima dell'evento. Al contrario, il 48% dei soggetti presentava una FE normale (≥ 50%) e il restante 22% una FE moderatamente ridotta, tra il 36% e il 49% [17]. Questi dati indicano che circa la metà dei pazienti che muoiono improvvisamente non soddisferebbe i criteri per l'impianto di un ICD secondo le linee guida attuali [15].

La relazione tra FE e rischio non è infatti dicotomica ma continua: è stato osservato che ogni incremento dell'1% della FE si associa a una riduzione del 22% del rischio di MCI [22]. A questa limitazione concettuale si aggiungono rilevanti problemi tecnici nella misurazione del parametro: la variabilità intra- e inter-osservatore all'ecocardiografia può oscillare tra il 3% e il 21% [23]. Nonostante l'uso di mezzi di contrasto, migliori significativamente l'accuratezza della delimitazione dei bordi endocardici, solo il 5% degli ecocardiogrammi nella pratica clinica viene eseguito con tale metodica [22].

Inoltre, circa il 50% dei pazienti mostra una variabilità superiore al 5% nella stima della FE a seconda che venga utilizzata l'ecocardiografia, la risonanza magnetica nucleare (RMN) o la scintigrafia [23]. Si sti-

ma complessivamente che tra il 15% e il 30% delle misurazioni della FE effettuate nella pratica quotidiana siano da considerarsi non attendibili [22].

In presenza di un parametro così impreciso, fondare una decisione terapeutica di tale rilevanza clinica ed economica su un singolo cut-off appare metodologicamente fragile.

L'introduzione della moderna GDMT ha ulteriormente complicato questo scenario inducendo un significativo rimodellamento miocardico inverso [6].

Nello studio PROVE-HF, il 61% dei pazienti con FE iniziale ≤ 35% trattati con sacubitril/valsartan ha mostrato un incremento del parametro sopra la soglia del 35% dopo 12 mesi, perdendo di fatto l'eleggibilità standard al dispositivo [24]. Diversi parametri alternativi hanno quindi mostrato migliori capacità predittive. I parametri elettrocardiografici, quali la durata del QRS, il QTc, l'alternanza dell'onda T, la variabilità della frequenza cardiaca e la frammentazione del QRS, sono facilmente accessibili e hanno dimostrato un valore predittivo indipendente [25]. In particolare, la micro-frammentazione del QRS rilevata tramite elaborazione del segnale digitale è emersa come un potente predittore di mortalità [20].

L'imaging avanzato con la risonanza magnetica cardiaca (RMN) cardiaca ed il Late Gadolinium Enhancement (LGE), permette oggi di identificare le aree di fibrosi miocardica, che costituiscono il substrato anatomico ed aritmico per i circuiti di rientro responsabili delle aritmie ventricolari maligne [26]. I dati del registro DERIVATE-ICM hanno dimostrato che l'aggiunta della quantificazione della fibrosi tramite RMN permette una riclassificazione del rischio (Net Reclassification Improvement – NRI) del 31,7% rispetto al solo criterio ecocardiografico del 35% [27]. La presenza di LGE, specialmente con distribuzione mid-wall, è in grado di predire tachiaritmie ventricolari anche in pazienti con FE > 35%, aprendo la possibilità di estendere la protezione a popolazioni attualmente non coperte dalle raccomandazioni ufficiali [26].

L'integrazione di questi parametri in modelli predittivi multivariati, potenziati da algoritmi di machine learning, costituisce la frontiera metodologica attuale per una stratificazione del rischio realmente personalizzata e dinamica.

Tecnologie ICD: S-ICD, EV-ICD e il Sistema Modulare ATP (*mCRM - Modular Cardiac Rhythm Management*)

Una delle principali limitazioni dell'ICD transvenoso tradizionale rimane il rischio di complicanze da elettrocatetere nel tempo: infezioni, dislocamento, fratture, che in alcuni pazienti richiedono l'estrazione dell'elettrocatetere, procedura non priva di rischi significativi. Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) nasce per eliminare questo problema evitando qualsiasi accesso endovenoso o intracardiaco.

Il registro EFFORTLESS, che ha seguito 984 pazienti per oltre cinque anni con S-ICD di prima generazione, ha documentato un tasso di conversione di VT e FV del 98.1%, un tasso di shock inappropriati del 2.4% e zero casi di endocardite [28]. Lo studio PRAETORIAN, il primo RCT che ha confrontato S-ICD con ICD transvenoso (TV-ICD), ha dimostrato che le complicanze totali nei due gruppi sono sovrapponibili, ma le complicanze legate all'elettrocatetere sono significativamente inferiori nell'S-ICD (1.4% vs 6.6%, $p < 0.01$) [29]. Il principale limite dell'S-ICD rimane l'assenza di capacità di ATP, fondamentale per terminare le VT monomorfe emodinamicamente tollerate, e di pacing antibradicardico.

I nuovi sistemi EV-ICD (Extra-Vascular ICD), con elettrocatetere sottosternale (Medtronic) o sottocostale (AtaCor Medical), colmano parzialmente questo gap aggiungendo la capacità di erogare ATP mantenendo il vantaggio dell'assenza di lead intracardiaci, con un volume del generatore ridotto a 33 cm^3 e capacità di shock fino a 40 J. Questi sistemi rappresentano una soluzione intermedia per i pazienti che necessitano sia di defibrillazione extravascolare sia di ATP [30].

Un cambio di paradigma tecnologico è stato introdotto dal sistema MODULAR ATP, pubblicato su NEJM nel 2024 da Knops et al. [31]: un pacemaker (PM) leadless nel ventricolo destro accoppiato a un S-ICD sottocutaneo in comunicazione wireless unidirezionale. Quando l'S-ICD rileva una tachiaritmia, se-

gnala al PM leadless di verificare la frequenza cardiaca; se compatibile con una TV terminabile (158-261 bpm), il PM eroga l'ATP. In 162 pazienti seguiti a 6 mesi, il 97.5% era libero da complicanze maggiori legate al PM leadless, la comunicazione wireless era efficace nel 98.8% dei test in quattro diverse posture corporee, e l'ATP ha terminato il 61.3% degli episodi, in linea con i dati dei TV-ICD, con nessun problema di comunicazione. Questo sistema apre la possibilità di proteggere dalla MCI anche i pazienti ad alto rischio di VT monomorfa senza ricorrere a lead intracardiaci.

CRT-D: Evidenze dai Grandi Trial e Revisione Critica

La CRT-D ha dimostrato la propria efficacia in una serie di RCT condotti tra il 2004 e il 2024 in pazienti con HFrEF, LBBB (o QRS ≥ 130 ms) e sintomatologia persistente nonostante terapia medica ottimizzata. Il trial COMPANION (2004) ha dimostrato che la CRT-D riduce la mortalità totale del 36% rispetto alla sola terapia medica [32]. CARE-HF (2005) ha confermato il beneficio anche della CRT senza defibrillatore, con una riduzione della mortalità del 36% e delle ospedalizzazioni per scompenso del 52% [33]. MADIT-CRT (2009) ha esteso l'indicazione ai pazienti meno sintomatici (NYHA I-II, FE ≤ 30%, QRS ≥ 130 ms), dimostrando la capacità della CRT-D di prevenire la progressione della malattia [34].

A consolidare il ruolo della resincronizzazione come modulatore strutturale si è aggiunto lo studio REVERSE (2008), il quale ha evidenziato come la CRT-D induca un significativo rimodellamento inverso, misurabile come riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro nel 50% dei pazienti in NYHA I-II, rispetto al 23% dei controlli ($p < 0.0001$) [35]. Analisi successive dei sottogruppi del MADIT-CRT hanno confermato la centralità di tale parametro meccanico, mostrando che una riduzione del volume telesistolico ≥ 10% funge da forte predittore indipendente, associandosi a una drastica riduzione del rischio di mortalità e successiva ospedalizzazione per scompenso (HR 0.35, $p < 0.001$) [36].

Il trial RAFT (2010) ha randomizzato 1798 pazienti a ICD vs CRT-D, dimostrando una riduzione dell'endpoint composito morte o ospedalizzazione per scompenso dal 40.3% al 33.2% (HR 0.75, $p < 0.001$) con CRT-D [37]. Il follow-up a lungo termine pubblicato da Sapp et al. nel 2024 ha confermato che tale beneficio si mantiene a circa 14 anni, con una riduzione della mortalità totale del 25%, uno dei periodi di follow-up più lunghi disponibili in cardiologia [38].

Una revisione critica metodologica dei trial CRT evidenzia tuttavia che nessuno soddisfa contemporaneamente tutti i criteri di rigore metodologico ideale: presenza dell'analisi intention-to-treat, disponibilità di un braccio ICD separato, endpoint primario di sola mortalità ed aggiudicazione indipendente degli eventi. Questo va considerato nell'interpretazione complessiva delle evidenze, ricordando che permane circa un 30% di pazienti considerati "non-responders" alla terapia. Le attuali limitazioni spingono la pratica clinica verso una selezione più oculata che integri l'elettrocardiogramma con l'imaging avanzato (come la RMN per individuare la cicatrice miocardica), senza tuttavia invalidare la profonda solidità e l'efficacia del corpus di dati finora disponibili.

Conduction System Pacing: Dall'Evidenza ai Trial del 2026

Il Conduction System Pacing (CSP) rappresenta l'evoluzione più rilevante nella tecnica di resincronizzazione cardiaca degli ultimi anni. Con questo termine si intendono due approcci principali: la stimolazione del fascio di His (His Bundle Pacing, HBP) e la stimolazione dell'area della branca sinistra (*Left Bundle Branch Area Pacing*, LBBAP). Sebbene l'HBP sia stato il primo approccio di stimolazione fisiologica ad essere introdotto, le sfide tecniche legate all'instabilità dell'elettrocatetere e al rischio di innalzamento delle soglie di stimolazione nel tempo stanno portando a un suo progressivo abbandono nella pratica clinica. Di conseguenza, il LBBAP si è progressivamente affermato come la strategia di elezione nell'ambito del CSP grazie alla maggiore stabi-

lità dell'elettrocatetere, posizionato profondamente nel setto interventricolare, e agli eccellenti parametri elettrici a lungo termine [39].

A differenza del BiV pacing, che stimola direttamente il miocardio in due siti (parete ventricolare destro e parete laterale del ventricolo sinistro via seno coronarico), il CSP utilizza un singolo elettrocatetere settale per stimolare il sistema His-Purkinje nativo, ottenendo una propagazione dell'impulso rapida e fisiologicamente distribuita.

Una metanalisi di 7 RCT con 408 pazienti ha mostrato che il CSP è associato ad una riduzione maggiore della durata del QRS (in media −13.3 ms rispetto al BiV pacing) e ad un miglioramento della FE di 2.06 punti percentuali superiore al BiV pacing [40]. Una metanalisi più ampia comprendente 4 RCT e 17 studi osservazionali per un totale di 4327 pazienti ha mostrato una riduzione della mortalità del 32% e delle ospedalizzazioni per scompenso del 48% con CSP rispetto al BiV pacing [41].

Nel 2026 sono stati pubblicati due RCT con risultati diametralmente opposti, riaprendo il dibattito. HeartSync-LBBP (Cina) ha confrontato CSP vs BiV pacing in un trial di superiorità con follow-up di tre anni, operatori esperti (> 285 procedure CSP ciascuno) e un tasso di successo CSP del 98%; i risultati hanno mostrato una netta superiorità del CSP per l'endpoint composito morte o ospedalizzazione per scompenso (8% vs 28%, HR 0.26) [42]. PhysioSync-HF (Brasile), al contrario, ha riportato inferiorità del CSP rispetto al BiV pacing (17.2% vs 9.3%, HR 2.35) in un trial di non-inferiorità con follow-up di soli 12 mesi, un endpoint che includeva variazioni della FE come outcome surrogato, ed una quota di operatori con esperienza limitata (45% con < 40 procedure CSP) che ha determinato un tasso di successo del solo 69% [43].

L'analisi comparativa di questi trial evidenzia come la qualità dell'impianto e l'esperienza dell'operatore siano determinanti fondamentali dell'efficacia del CSP. La separazione precoce delle curve di Kaplan-Meier in PhysioSync-HF nei primi 30 giorni suggerisce che gli eventi siano stati principalmente determinati da complicanze procedurali piuttosto che dall'efficacia intrinseca della tecnica [44,45].

Il CSP, quindi, in mani esperte e con vera cattura della branca sinistra documentata, offre risultati superiori al BiV pacing, ma, al di fuori di centri ad alto volume, il BiV pacing rimane il gold standard, evidence-based, e la scelta più sicura.

Il Lead ICD Dedicato per LBBAP: il Trial ASCEND CSP

Un ostacolo tecnico all'adozione del CSP nei pazienti con indicazione a ICD era la necessità di adattare un normale elettrocatetere ICD non progettato per la stimolazione settale profonda, o di aggiungere un catetere di pacing dedicato in LBBA oltre al normale catetere ICD. Il lead UltiSynq LDA1122Q (Abbott), presentato nel trial ASCEND CSP IDE da Schaller et al. su Heart Rhythm nel 2026, è il primo catetere ICD progettato specificamente per l'area della branca sinistra: bipolare vero, elica fissa da 1.8 mm per la stabilità nel setto interventricolare, e spira RV riposizionata 5.5 mm prossimalmente rispetto al precedente modello per aumentare la flessibilità al punto di ingresso nel setto [46].

Il trial ha arruolato 205 pazienti in 32 centri (Nord America, Asia Pacifico ed Europa) tra aprile e ottobre 2025. I risultati sono molto incoraggianti: impianto riuscito nel 98.5% dei casi, criteri LBBAP soddisfatti nel 99%, LBBP confermato nell'86%. Il tasso di assenza di complicanze maggiori a tre mesi era del 97.5%, superando il goal pre-specificato dell'88%. Il testing di defibrillazione è stato efficace nel 100% dei pazienti, con il 92.5% dei pazienti defibrillato con un singolo shock da 20 J. Questo catetere apre la possibilità di realizzare un sistema CRT-D con un singolo catetere ventricolare settale nella strategia Left bundle branch - Optimized Cardiac Resynchronization Therapy, semplificando la procedura e riducendo il numero di lead endovascolari [47].

Cardiomiopatia da Pacing: Prevenzione e Trattamento

La cardiomiopatia indotta da pacing ventricolare destro cronico (PICM, Pacing-Induced Cardiomyopathy) è definita come una riduzione della FE di almeno il 10% a valori inferiori al 50% in qualsiasi mo-

mento dopo l'impianto di PM. La sua incidenza nelle casistiche osservazionali varia tra il 6 e il 39%, una forbice ampia che dipende dalla definizione adottata e dalla quota di pacing ventricolare destra [47]. La PICM è clinicamente rilevante perché può presentarsi in pazienti impiantati con pacemaker per blocco AV su cuore inizialmente normale.

Il trial Prague CSP del 2025 ha confrontato il CSP con il pacing ventricolare destro tradizionale in pazienti con blocco AV senza SC preesistente, documentando un tasso di PICM del 6% nel gruppo CSP vs il 15% nel gruppo pacing ventricolare destro ($p < 0.05$) [47]. I dati del registro di Singapore confermano che il CSP riduce le ospedalizzazioni per SC, la necessità di upgrade del device e la mortalità totale rispetto al pacing ventricolare destro. Questi dati supportano la scelta del CSP come strategia di prima linea ogni volta che si anticipi un pacing ventricolare destro ≥ 20-40% [46].

Quando la PICM è già stabilita, l'upgrade a CRT-BiV pacing con defibrillatore riduce morte o ospedalizzazione per SC dal 32% al 10%. L'upgrade a CSP offre un miglioramento ancora superiore: incremento medio della FE di 12.8 punti vs 6.9 con BiV pacing, e un restringimento del QRS di 57 ms vs 35 ms [50].

Ogni impianto di PM per blocco AV, pertanto, deve già contemplare la strategia di pacing fisiologico per proteggere la funzione sistolica nel lungo termine.

Trial Clinici in Corso: Le Domande Aperte

La comunità scientifica sta rispondendo alle domande aperte emerse dall'analisi delle evidenze con una serie di nuovi trial ad hoc. CONTEMP-ICD e PROFID EHRA affrontano la domanda più dirompente: nei pazienti con HFrEF in GDMT quadruplice ottimizzata, la sola terapia medica è non-inferiore all'ICD in termini di mortalità totale? I risultati, attesi per il 2027, avranno implicazioni enormi per la pratica clinica e le linee guida [51, 52].

CMR GUIDE arruola pazienti con FE tra il 36 e il 50% e fibrosi alla RMN cardiaca, popolazioni attualmente non coperte dalle linee guida, per valutare se il LGE possa guidare l'impianto di ICD in modo più preciso della sola FE [53]. BRITISH randomizza pazienti con NICM, FE ≤ 35% e fibrosi alla RMN tra ICD o CRT-D versus CRT senza defibrillatore o loop recorder, per valutare se la presenza di substrato aritmico documentato possa ottimizzare la selezione [53]. CRT-Reality pone infine la domanda se nei pazienti con NICM senza LGE alla RMN la CRT-P senza defibrillatore sia sufficiente, evitando le complicanze del sistema defibrillante [55].

Questi trial rappresentano un cambio di paradigma metodologico: non si chiede più se l'ICD funzioni in assoluto, tale evidenza storica è solida, ma se funzioni abbastanza in pazienti specifici nell'era terapeutica attuale, e se parametri di imaging avanzato possano sostituire o integrare la FE come criterio di selezione.

Prospettive Future: Tecnologia e Intelligenza Artificiale

Le prospettive di sviluppo tecnologico sono molteplici. Sul fronte dei device, i sistemi EV-ICD di nuova generazione stanno acquisendo la capacità di pacing antibradicardico e di ATP, avvicinandosi alle funzionalità dell'ICD transvenoso mantenendo i vantaggi dell'accesso extravascolare. Il sistema WiCS-LV (EBR Systems), che consente la stimolazione dell'endocardio del ventricolo sinistro mediante un elettrodo impiantato per via percutanea alimentato da energia ultrasonica trasmessa da un trasduttore sottocostale, promette di eliminare il lead coronarico, la componente più difficile e più soggetta a complicanze della CRT tradizionale, con una sincronizzazione entro 3 ms dall'impulso ventricolare destro.

Sul fronte della stratificazione del rischio, l'intelligenza artificiale e il machine learning stanno emergendo come strumenti di straordinario potenziale. Lo studio OSCAR di Los Angeles, con quasi 380.000 soggetti seguiti, rappresenta il più grande tentativo in corso di sviluppare e validare modelli predittivi di rischio di MCI basati su dati multimodali standardizzati attraverso algoritmi di intelligenza artificiale, eliminando la variabilità operatore-dipendente nelle misurazioni ecocardiografiche e di imaging, e co-

struendo algoritmi di rischio dinamici che si aggiornano ogni volta che una nuova terapia altera il profilo di rischio della popolazione. La proposta metodologica di Wallace et al. su JACC 2025 fornisce una roadmap concettuale per questo approccio: modelli non fissi, ma costantemente riaddestrati su nuovi dati, capaci di incorporare i nuovi trattamenti non appena le evidenze maturano [21].

DISCUSSIONE

L'analisi dell'attuale panorama terapeutico per lo SC rivela un cambiamento epocale: il beneficio assoluto dei dispositivi elettrici è in una fase di contrazione a causa del successo della quadruplice terapia medica. Se negli anni '90 trial come il MADIT e il MADIT-II mostravano un Number Needed to Treat (NNT) estremamente favorevole (circa 5), l'introduzione dei "quattro pilastri" (beta-bloccanti, ARNI, MRA e SGLT2i) ha ridotto drasticamente l'incidenza di MCI. Analizzando i bracci di controllo dei trial, si osserva che la MCI è scesa da oltre 6 eventi per 100 pazienti-anno nel 1999 a circa 2,5 nel 2019. Questo declino ha portato il NNT contemporaneo dell'ICD a circa 38, sollevando interrogativi non solo sull'efficienza clinica, ma anche sulla sostenibilità economica del dispositivo, il cui costo per vita salvata oggi supera i 500.000 dollari.

In questo scenario, la FE, pur rimanendo il cardine delle attuali linee guida (cutoff ≤ 35%), si rivela un parametro intrinsecamente fragile. La letteratura evidenzia che circa la metà dei pazienti che muoiono improvvisamente ha una FE superiore al 35%, e quindi non è protetta dalle attuali raccomandazioni. Inoltre, la FE è soggetta ad una elevata variabilità tecnica (fino al 21% tra diversi osservatori) e biologica, venendo spesso influenzata dalle condizioni di carico o dall'aderenza terapeutica. Il fenomeno del rimodellamento inverso indotto dai farmaci complica ulteriormente il quadro: nello studio PROVE-HF, il 61% dei pazienti inizialmente candidabili a ICD ha recuperato una FE > 35% dopo 12 mesi di terapia con sacubitril/valsartan, perdendo l'indicazione standard, ma conservando potenzialmente un substrato aritmico [24].

La soluzione proposta dalla ricerca contemporanea risiede in una stratificazione multiparametrica dove la RMN cardiaca assume un ruolo centrale. La presenza di fibrosi miocardica si è dimostrata un predittore di eventi maligni più potente della sola FE. I dati del registro DERIVATE-ICM indicano che l'integrazione del dato fibrotico permette di riclassificare correttamente il rischio in oltre il 30% dei pazienti [27].

Sul fronte tecnologico, l'innovazione sta superando le storiche complicanze legate ai cateteri endovascolari (infezioni ed endocarditi) grazie ai sistemi S-ICD ed EV-ICD. Una menzione particolare merita il sistema MODULAR ATP (2024), che abbina un defibrillatore sottocutaneo a un PM leadless via wireless: questo approccio garantisce la protezione dalla morte improvvisa e la terapia antitachicardica (ATP) senza la necessità di lead intracardiaci, con un'efficacia nella terminazione delle aritmie superiore al 60%.

Per quanto riguarda la resincronizzazione, il follow-up a 14 anni del trial RAFT conferma la straordinaria durabilità del beneficio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, il dibattito si è acceso nel 2026 con il confronto tra il CSP/LBBP ed il BiV pacing. Sebbene il CSP offra una contrazione più fisiologica e un restringimento del QRS più marcato, i risultati contrastanti dei trial HeartSync-LBBP e PhysioSync-HF sottolineano che il successo di questa tecnica è strettamente vincolato all'esperienza dell'operatore. In centri ad alto volume (> 285 procedure), il CSP riduce significativamente morte e ospedalizzazioni rispetto al BiV pacing, ma in contesti con minore esperienza il tasso di insuccesso procedurale (fino al 31%) può annullarne i vantaggi clinici.

La sfida più urgente per la comunità cardiologica nei prossimi anni è quella di costruire un sistema di stratificazione del rischio personalizzato e dinamico, come proposto da Wallace et al. [21], che non si limiti a identificare chi è già a rischio, ma sia capace di aggiornarsi in tempo reale con l'evoluzione delle terapie disponibili. La collaborazione internazionale, la standardizzazione delle definizioni di MCI e la rac-

colta di dati multimodali di qualità da registri prospettici rappresentativi sono i prerequisiti organizzativi di questo obiettivo.

CONCLUSIONI

L'evoluzione del trattamento elettrico dello SC al 2026 delinea un futuro in cui la medicina di precisione sostituisce i rigidi cut–off numerici. Emerge con chiarezza che, sebbene l'ICD e la CRT rimangano pilastri fondamentali, la loro applicazione deve essere ricalibrata sull'attuale realtà della terapia medica ottimizzata, che ha ridotto ma non eliminato il rischio di morte improvvisa. La sfida clinica immediata non è più stabilire se queste tecnologie funzionino, ma, identificare i pazienti che conservano un rischio residuo significativo nonostante la quadruplice terapia farmacologica. In questo contesto, l'integrazione sistematica della RMN cardiaca per la quantificazione della fibrosi e l'adozione di modelli predittivi dinamici, supportati dall'intelligenza artificiale, rappresentano la via necessaria per offrire protezione a chi è realmente a rischio, evitando al contempo impianti non necessari in popolazioni protette dai farmaci: trial in corso come CMR-GUIDE [53] e BRITISH [54] stabiliranno se la RMN cardiaca e l'identificazione della fibrosi con LGE possano finalmente guidare l'uso dell'ICD.

Parallelamente, l'innovazione tecnologica extravascolare sta abbattendo le barriere legate alle complicanze dei cateteri endovascolari grazie a sistemi come l'EV-ICD e il sistema modulare MODULAR ATP, capace di offrire terapie antitachicardiche tramite comunicazione wireless affidabile con PM leadless, ridefinendo così il profilo di sicurezza dei dispositivi.

Per quanto concerne la CRT, il pacing biventricolare rimane la terapia di riferimento consolidata con un'efficacia dimostrata a lunghissimo termine (fino a 14 anni), ma il successo clinico dipende in modo critico da un referral precoce all'elettrofisiologo, idealmente entro tre mesi dall'ottimizzazione medica, per massimizzare il potenziale di rimodellamento inverso.

Infine, il CSP, specificamente tramite LBBAP, emerge come la nuova frontiera della resincronizzazione, offrendo una contrazione più fisiologica e miglioramenti della funzione sistolica superiori rispetto al BiV pacing. Sebbene l'introduzione di lead ICD dedicati (UltiSynq) semplificherà ulteriormente questi impianti, la letteratura più recente avverte che il successo della tecnica rimane dipendente dall'expertise dell'operatore e dalla documentata cattura del sistema di conduzione; pertanto, al di fuori di centri specializzati ad alto volume, la stimolazione BiV resta il riferimento più solido per la sicurezza del paziente.

In sintesi, il futuro della elettrofisiologia applicata allo SC risiede in una medicina di precisione dinamica, capace di adattare il dispositivo giusto al paziente giusto, nel momento più opportuno della sua traiettoria di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2023; 29: 1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
3. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 344: 1651-1658. DOI: 10.1056/NEJM200105313442201.
4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364: 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, 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. 1999; 341: 709-717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
6. Yehya A, Lopez J, Sauer AJ, et al. Revisiting ICD therapy for primary prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail. 2025; 13: 1-13. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.09.014.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med. 1996; 335: 1933-1940. DOI: 10.1056/NEJM199612263352601.
8. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study

of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999; 341: 1882-1890. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503.
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346: 877-883. DOI: 10.1056/NEJMoa013474.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005; 352: 225-237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399.
11. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004; 350: 2151-2158. DOI: 10.1056/NEJMoa033088.
12. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004; 351: 2481-2488. DOI: 10.1056/NEJMoa041489.
13. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med. 2009; 361: 1427-1436. DOI: 10.1056/NEJMoa0901889.
14. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med. 2016; 375: 1221-1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
15. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, et al. Long-term follow-up of DANISH (the Danish study to assess the efficacy of ICDs in patients with nonischemic systolic heart failure on mortality). Circulation. 2022; 145: 427-436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056072.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
17. Kolben Y, Raccah BH, Koev I, et al. Implantable cardioverter defibrillator for primary prevention in patients with non-ischemic cardiomyopathy in the era of novel therapeutic agents – meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023 19:10:11922101. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1192101.
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
19. Dan GA. Nothing to REFINE yet. Eur Cardiol Rev. 2025; 20: e36. DOI: 10.15420/ecr.2025.77.
20. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. Eur Heart J. 2021; 42: 3727-3738. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab560.
21. Wallace N, Wong K, Desmarais T, et al. Optimizing the primary prevention of sudden cardiac death in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2025; 86: 374-395. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.061.
22. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1161-1166. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.045.
23. McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. Am Heart J. 2003; 146: 388-397. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00248-5.
24. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator eligibility after initiation of sacubitril/valsartan in chronic heart failure: insights from PROVE-HF. Circulation. 2021; 144: 180-182. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034.
25. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation. 2014; 130: 94-125. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000056.
26. Leo I, Dellegrottaglie S, Scatteia A, et al. CarDiac magnEtic Resonance for prophylactic Implantable cardioVerter defibrillAtor ThErapy in Non-Dilated Left Ventricular Cardiomyopathy: a sub-study from the DERIVATE registry. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2025; 26: 1233-1241. DOI: 10.1093/ehjci/jeaf043.
27. Pontone G, Guaricci AI, Fusini L, et al. Cardiac magnetic resonance for prophylactic implantable-cardioverter defibrillator therapy in ischemic cardiomyopathy: the DERIVATE-ICM International Registry. JACC Cardiovasc Imaging. 2023; 16: 1387-1400. DOI: 10.1016/j.jcmg.2023.03.015.
28. Lambiase PD, Theuns DA, Murgatroyd F, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the EFFORTLESS cohort study. Eur Heart J. 2022; 43: 2037-2050. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab921.
29. Quast AFBE, Baalman SWE, Brouwer TF, et al. A novel tool to evaluate the implant position and predict defibrillation success of the extravascular ICD: the PRAETORIAN score. Heart Rhythm. 2019; 16: 403-410. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.09.029.
30. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. N Engl J Med. 2020; 383: 526-536. DOI: 10.1056/NEJMoa1915932.
31. Knops RE, Lloyd MS, Roberts PR, et al. A modular communicative leadless pacing-defibrillator system. N Engl J Med. 2024; 391: 1402-1412. DOI: 10.1056/NEJMoa2401807.
32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350: 2140-2150. DOI: 10.1056/NEJMoa032423.
33. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352: 1539-1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496.
34. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009; 361: 1329-1338. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431.
35. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1834-1843. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.027.
36. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2010; 122: 985-992. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039.
37. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchroniza-

tion therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010; 363: 2385-2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.
38. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Long-term outcomes of cardiac resynchronization therapy in the RAFT trial. N Engl J Med. 2024; 390: 212-220. DOI: 10.1056/NEJMoa2304542.
39. Burri H, Jastrzebski M, Cano O, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace. 2023; 25: 1208-1236. DOI: 10.1093/europace/euad043.
40. Karakasis P, Vlachos K, Siontis KC, et al. Conduction system pacing versus biventricular pacing in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Europace. 2026; 28: euag170. DOI: 10.1093/europace/euag170.
41. Kim JA, Kim SE, Ellembogen KA, Vijayaraman P, Chelu MG. Clinical outcomes of conduction system pacing versus biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2023; 34: 1718-1729. DOI: 10.1111/jce.15976.
42. Chen X, Liu X, Li R, et al. Long-term outcomes of left bundle-branch pacing vs biventricular pacing in heart failure: the HeartSync-LBBP randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2026; 11: 352-359. DOI: 10.1001/jamacardio.2026.0083.
43. Zimerman A, dal Forno A, Rohde LE, et al. Conduction system vs biventricular pacing in heart failure: the PhysioSync-HF randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2026; 11: 360-368. DOI: 10.1001/jamacardio.2026.0101.
44. Chen X, Liu X, Li R, et al. Long-term outcomes of left bundle-branch pacing vs biventricular pacing in heart failure: the HeartSync-LBBP randomized clinical trial. JAMA Cardiol. March 11, 2026. DOI: 10.1001/jamacardio.2026.0083.
45. Zimerman A, dal Forno A, Rohde LE, et al. Conduction system vs biventricular pacing in the heart failure: the PhysioSync-HF randomized clinical trial. JAMA Cardiol. March 11, 2026. DOI: 10.1001/jamacardio.2026.0101.
46. Schaller RD, Sanders P, Joza J, et al. Safety and performance of a novel ICD lead for left bundle branch area pacing: results from the ASCEND CSP trial. Heart Rhythm. 2026; 23: 1813-1824. DOI: 10.1016/j.hrthm.2026.03.1939.
47. Agha MS, Schaich CL, Rikhi R, et al. Effect of medical therapy on reducing the risk of pacing-induced cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2025; 14: e040415. DOI: 10.1161/JAHA.124.040415.
48. Curila K, Mizner J, Morava J, et al. Prospective randomized trial of conduction system pacing vs right ventricular pacing for patients with atrioventricular block; Prague CSP trial. Heart Rhythm. 2025; 22: e894-e902. DOI: 10.1016/j.hrthm.2025.05.036.
49. Tan ESJ, Soh R, Lee JY, et al. Clinical outcomes in conduction system pacing compared to right ventricular pacing in bradycardia. JACC Clin Electrophysiol. 2023; 9: 162-174. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.10.016.
50. Pei-pei M, Ying C, Yi-heng Y, et al. Conduction system pacing upgrade versus biventricular pacing on pacemaker-induced cardiomyopathy: a retrospective observational study. Front Physiol. 2024; 15: 1355696. DOI: 10.3389/fphys.2024.1355696.
51. Goldenberg I, Ezekowitz J, Albert C, et al. Reassessing the need for primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in contemporary patients with heart failure. JACC Heart Fail. 2024; 12: 1853-1868. DOI: 10.1016/j.cardfail.2024.12.001.
52. Qian Y, Rojas Roque C, Woods B, et al. Economic evaluation protocol for the PRevention Of sudden cardiac death aFter myocardial Infarction by Defibrillator implantation: the PROFID EHRA trial. BMJ Open. 2023; 13: e076615. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-097495.
53. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): study protocol for a randomized controlled trial. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017; 22: e12420. DOI: 10.1111/anec.12420.
54. Flett A, Cebula A, Nicholas Z, et al. Rationale and study protocol for the BRITISH randomized trial (using cardiovascular magnetic resonance identified scar as the benchmark risk indication tool for implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy and severe systolic heart failure). Am Heart J. 2023; 266: 149-158. DOI: 10.1016/j.ahj.2023.09.008.
55. Taborsky M, Skala T, Aiglova R, et al. Cardiac resynchronization and defibrillator therapy (CRT-D) or CRT alone (CRT-P) in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure without late gadolinium enhancement (LGE) cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) high-risk markers – CRT-REALITY study – study design and rationale. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022; 166: 173-179. DOI: 10.5507/bp.2021.015

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Riccardo Cappato
Arrhythmia & Electrophysiology Centre
IRCCS MultiMedica,
Via Milanese, 300
Sesto San Giovanni, Milan, Italy
E-mail: riccardo.cappato@multimedica.it

Ecografia polmonare nel paziente con dispnea e scompenso cardiaco: diagnosi differenziale, prognosi e follow up

Lung ultrasound in patients with dyspnoea and heart failure: differential diagnosis, prognosis, and follow-up

Luna Gargani, MD, PhD; Ida Rebecca Bort, MD

Università di Pisa

ABSTRACT

L'ecografia polmonare (lung ultrasound, LUS) è una metodica bedside rapida, non invasiva, ripetibile e che non utilizza radiazioni ionizzanti, capace di riconoscere in tempo reale le variazioni dell'aerazione polmonare. Nel paziente con scompenso cardiaco, la presenza e il numero delle linee B forniscono una stima semiquantitativa della congestione polmonare, integrando informazioni spesso non adeguatamente rappresentate dall'esame obiettivo o dalla radiografia del torace. La sua utilità è particolarmente evidente nella diagnosi differenziale della dispnea acuta: un pattern di linee B multiple, diffuse e bilaterali, associato a linea pleurica regolare, depone per un'origine cardiogena della dispnea; una distribuzione focale o disomogenea, le irregolarità della linea pleurica, la presenza di aree di risparmio e/o consolidamenti orientano invece verso un danno polmonare non cardiogeno. L'ecografia polmonare è inoltre un indicatore precoce e dinamico della risposta alla terapia decongetiva. La riduzione delle linee B documenta la regressione della congestione, mentre la loro persistenza prima della dimissione identifica una decongestione incompleta e un rischio più elevato di riospedalizzazione o morte. Nel follow-up ambulatoriale, la metodica può identificare una congestione subclinica prima che il peggioramento divenga manifesto. Il valore della LUS è massimo quando viene integrato con dati clinici e laboratoristici, ecocardiografia e valutazione ecografica multiorgano della congestione sistemica. Questa rassegna descrive semeiotica, tecnica, diagnosi differenziale e principali applicazioni della LUS lungo l'intero percorso del paziente con scompenso cardiaco.

Parole chiave: Ecografia polmonare; Scompenso cardiaco; Linee B; Congestione polmonare; Dispnea.

LUS, a quick, radiation-free, reproducible bedside method that avoids ionizing radiation, enables real-time detection of lung deareation. The presence and count of B-lines are used to semi-quantitatively assess pulmonary congestion in patients with heart failure, providing information that often cannot be fully captured through physical examination or chest radiography. Its utility is particularly evident in the differential diagnosis of acute dyspnoea: a pattern of multiple, diffuse and bilateral B-lines associated with a regular pleural line suggests a cardiogenic origin, whereas focal or heterogeneous distribution, pleural-line irregularities, spared areas and/or consolidations point towards non-cardiogenic lung injury. LUS is also an early and dynamic marker of the response to decongestive therapy. A reduction in B-lines documents regression of congestion, whereas their persistence before discharge identifies incomplete decongestion and a higher risk of rehospitalisation or death. In the outpatient setting, LUS may identify subclinical congestion before clinical deterioration becomes manifest. Its value is greatest when integrated with clinical and laboratory data, echocardiography, and multiorgan ultrasound assessment of systemic congestion. This review describes the sonographic signs, technique, differential diagnostic role, and main applications of LUS throughout the clinical journey of patients with heart failure.

Keywords: *Lung ultrasound; Heart failure; B lines; Pulmonary congestion; Dyspnoea.*

INTRODUZIONE

La dispnea è uno dei motivi più frequenti per cui viene richiesta una valutazione cardiologica e costituisce un punto di intersezione tra patologia cardiovascolare, respiratoria, metabolica ed ematologica. Nel paziente pluricomorbido, distinguere l'eziologia della dispnea fra scompenso cardiaco, riacutizza-

zione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, polmonite, embolia polmonare, anemia o decondizionamento può essere complesso. Nei pazienti con scompenso cardiaco, la congestione polmonare costituisce il meccanismo principale alla base dei sintomi, degli accessi urgenti e delle ospedalizzazioni. La sua identificazione, tuttavia, rimane spesso incompleta: rantoli, edemi declivi, variazioni del peso corporeo e radiografia del torace hanno sensibilità limitata, mentre i peptidi natriuretici possono essere influenzati da età, funzione renale, presenza di fibrillazione atriale, obesità e cronicità del quadro. Ne deriva una frequente dissociazione fra miglioramento soggettivo, apparente euvolemia clinica e persistenza di congestione emodinamica o polmonare.

L'ecografia polmonare (lung ultrasound, LUS) ha modificato questo paradigma, trasformando l'interfaccia pleura-polmone da limite fisico dell'ecografia a sorgente di informazioni diagnostiche. Attraverso il riconoscimento di segni ecografici specifici, l'ecografia polmonare consente di valutare in pochi minuti lo stato di aerazione e deareazione polmonare, la presenza di versamento pleurico e supportare ipotesi diagnostiche di differenti cause di dispnea. Le più recenti raccomandazioni internazionali ne sostengono l'impiego standardizzato e contestualizzato, dalla dispnea acuta al follow-up dello scompenso cronico [1, 2].

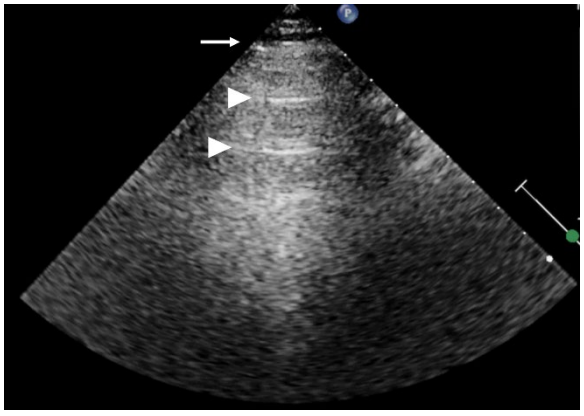
Nello scompenso cardiaco la metodica non si limita a confermare la presenza o porre il sospetto di edema polmonare. Essa offre una misura dinamica della risposta alla terapia, documenta la congestione residua prima della dimissione e identifica in ambulatorio condizioni subcliniche che possono precedere una nuova riacutizzazione. Le linee guida e i documenti di consenso sulla gestione precoce dello scompenso acuto collocano la valutazione ultrasonografica nel contesto di un approccio integrato con anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma, biomarcatori ed ecocardiografia, al fine di una migliore stratificazione del rischio clinico e della fenotipizzazione del paziente con dispnea [3, 4].

PRINCIPI FISICI E SEMEIOTICA ECOGRAFICA

Nel polmone normalmente aerato, la marcata differenza di impedenza acustica fra tessuti molli e aria determina quasi completa riflessione del fascio ultrasonoro all'interfaccia pleurica. La linea pleurica appare come una linea iperecogena orizzontale. Il suo movimento sincrono con il respiro, definito *lung sliding*, testimonia lo scorrimento dei foglietti pleurici. Al di sotto della pleura si possono visualizzare linee orizzontali, equidistanti e parallele, denominate linee A: sono artefatti di riverberazione associati a un contenuto aereo normale o aumentato (**Figura 1**) [5, 6].

Figura 1

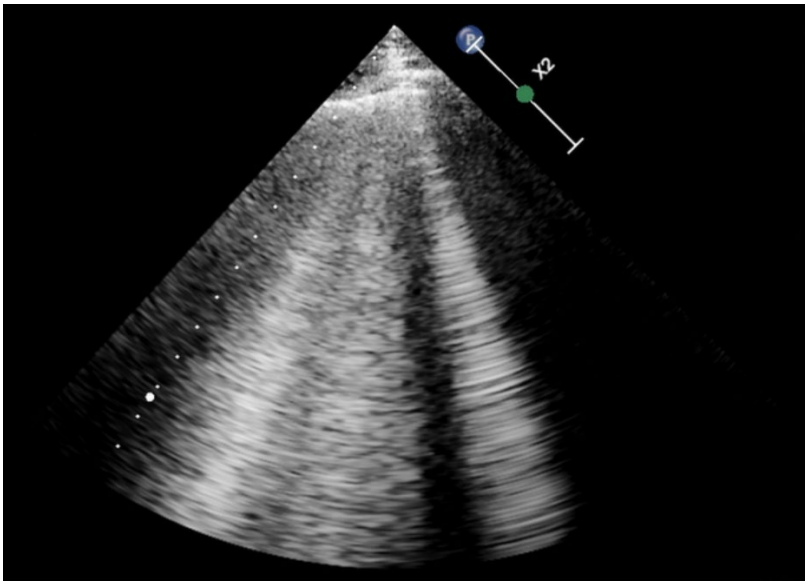
Pattern polmonare normale. La linea pleurica (asterisco) è visibile come struttura iperecogena superficiale; le linee A (frecce) sono artefatti orizzontali, paralleli e ripetuti a intervalli regolari, espressione di polmone normalmente aerato.



Quando il rapporto fra aria e tessuto si modifica, il fascio ultrasonoro può propagarsi generando artefatti ecografici. Questi artefatti, verticali e iperecogeni sono ~~le~~ chiamate linee B: nell'immagine sonografica, esse originano dalla linea pleurica, si estendono fino al margine inferiore dello schermo e si muovono in modo sincrono con il lung sliding (**Figura 2**).

Figura 2

Linee B multiple. Artefatti verticali iperecogeni originano dalla linea pleurica, raggiungono il margine inferiore dello schermo e cancellano le linee A. La loro numerosità e distribuzione devono essere interpretate nel contesto clinico e degli altri reperti ecografici.

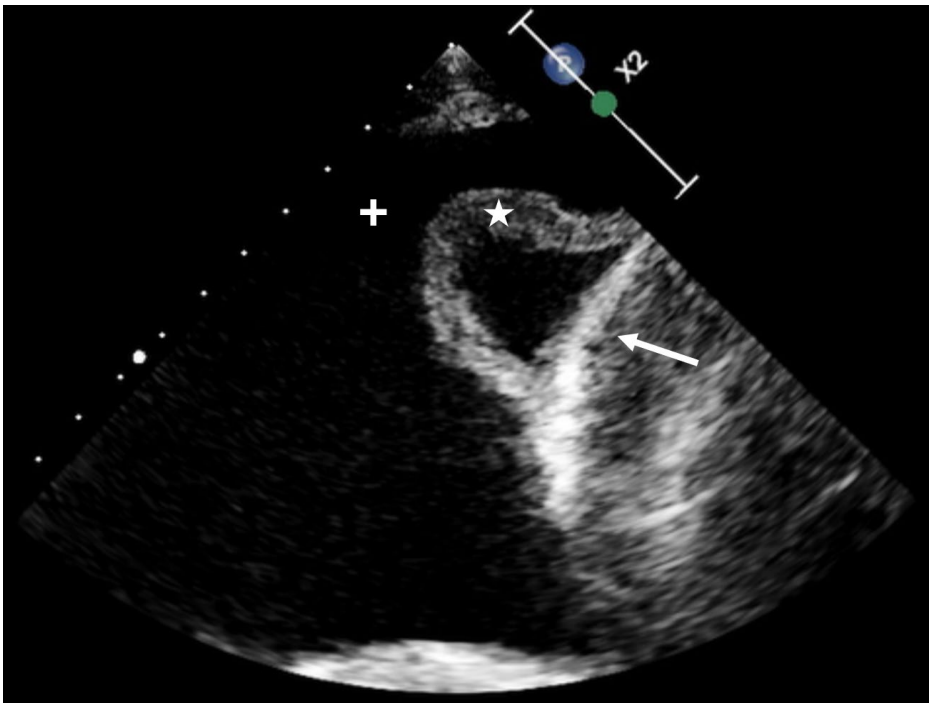


La loro genesi è legata alla riduzione dell'aerazione polmonare; non rappresentano quindi una visualizzazione diretta di edema polmonare o di un processo patogeno sottostante. Proprio per questo motivo, non rappresentano un segno specifico dello scompenso cardiaco. Nel contesto appropriato, tuttavia, la loro numerosità, diffusione e distribuzione riflette in modo affidabile la presenza di acqua extravascolare polmonare e una sua semi quantificazione [6,7]. Poche linee B isolate, soprattutto nelle regioni declivi, possono essere presenti anche nel soggetto non affetto da scompenso cardiaco. Il significato patologico emerge dalla combinazione di quantità, distribuzione, bilateralità e reperti pleurici associati. Nella congestione polmonare ad eziologia cardiogena, le linee B tendono a essere multiple, diffuse, bilaterali e relativamente omogenee; la pleura è in genere regolare e il lung sliding conservato. In condizioni infiammatorie o fibrotiche, invece, le linee B sono più frequentemente disomogenee, associate a irregolarità pleuriche, aree di risparmio e consolidamenti subpleurici [8].

Il versamento pleurico appare come uno spazio anecogeno o ipoecogeno delimitato dalla parete toracica, dal diaframma e dal polmone. La LUS è particolarmente sensibile per piccoli versamenti e consente di riconoscere il polmone atelettasico, compresso dal versamento, che assume un aspetto tissutale (**Figura 3**). Il reperto è frequente nello scompenso cardiaco, ma non ne definisce da solo l'eziologia: distribuzione, ecogenicità, presenza di setti e parti corpuscolate possono orientare, se ben contestualizzati nel quadro clinico, verso il sospetto di un trasudato o di un processo essudativo.

Figura 3

Versamento pleurico e polmone compresso. Lo spazio anecogeno (segno +) identifica il versamento; il tessuto polmonare compresso o consolidato (asterisco) è visualizzato al suo interno/in prossimità, delimitato dalla linea indicata dalla freccia.



Quando la perdita di aerazione è completa e la lesione raggiunge la pleura, il parenchima diviene direttamente visualizzabile come un'immagine similparenchimatosa. I consolidamenti pneumonici presentano spesso margini irregolari e broncogrammi aerei, statici o dinamici. L'atelettasia da compressione si associa frequentemente a versamento e può mostrare un polmone mobile all'interno del liquido; l'atelettasia ostruttiva tende invece a presentare broncogrammi fluidi o assenti. L'embolia polmonare può produrre piccoli consolidamenti periferici triangolari o poligonali quando è presente infarto [1].

In caso di pneumotorace la separazione dei foglietti pleurici determina assenza di lung sliding e di linee B. In M-mode può comparire il cosiddetto barcode o stratosphere sign. Anche l'assenza di sliding non è un segno ecografico specifico, potendosi osservare anche in caso di apnea, aderenze, fibrosi o ventilazione con bassi volumi; il lung point, ovvero il punto di transizione fra area con e senza lung sliding, è invece altamente specifico. La presenza anche di una sola linea B nella zona esaminata esclude la presenza di pneumotorace in quel punto [5, 9].

TECNICA DI ACQUISIZIONE

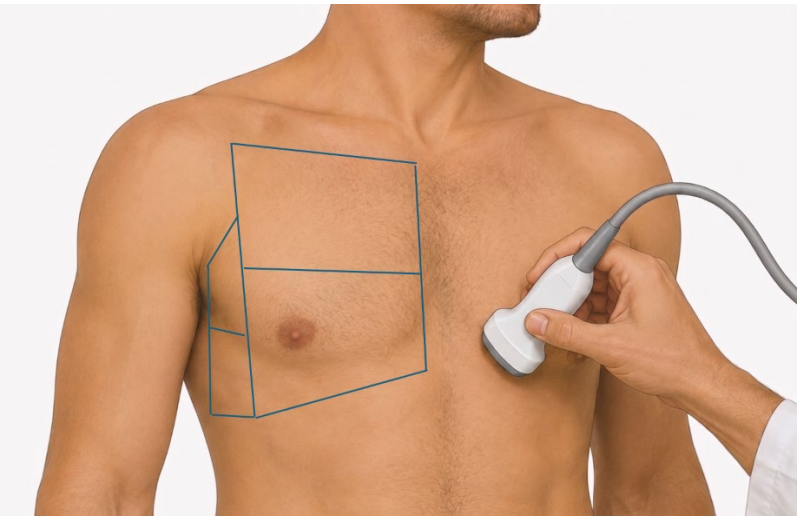
L'esame di ecografia polmonare può essere meglio eseguito con sonda convex o phased-array; una sonda lineare ad alta frequenza è utile quando il quesito riguarda in modo prevalente la pleura o il pneumotorace. In assenza di un preset dedicato si può utilizzare un preset cardiaco o addominale, eventualmente riducendo le armoniche che possono sopprimere gli artefatti verticali. La profondità viene adattata all'habitus, generalmente fra 12 e 18 cm nel paziente adulto, con fuoco in prossimità della linea pleurica.

La posizione del paziente dovrebbe essere registrata e mantenuta comparabile negli esami seriali. La posizione seduta o semiseduta consente una valutazione ampia delle regioni antero-laterali e posteriori; nel paziente instabile è possibile esaminare il torace in posizione supina, considerando la redistribuzione gravitazionale dei reperti. La sonda può essere orientata longitudinalmente, tra due coste, oppure trasversalmente lungo lo spazio intercostale. Ogni clip dovrebbe comprendere almeno un ciclo respiratorio completo [5, 8].

Diversi protocolli d'acquisizione delle immagini sono stati sviluppati e proposti: essi differiscono per il numero di zone in cui vengono divisi gli emitoraci e in cui viene condotto l'esame. Per la pratica cardiologica il protocollo a otto zone, quattro per emitorace, rappresenta il miglior compromesso fra rapidità d'esecuzione e accuratezza d'indagine (**Figura 4**).

Figura 4

Protocollo antero-laterale a otto zone. Ogni emitorace viene suddiviso in quattro regioni, anteriori e laterali, superiori e inferiori. Il protocollo rappresenta un compromesso favorevole tra rapidità, copertura e riproducibilità nella pratica cardiologica.



Un emitorace viene suddiviso in regioni anteriori e laterali, ulteriormente suddivise in porzioni equivalenti in quadranti superiori e inferiori. Le regioni anteriori sono delimitate medialmente dalla linea parasternale e lateralmente dalla linea ascellare anteriore. Le regioni laterali sono delimitate dalla linea ascellare anteriore medialmente, e dalla linea ascellare posteriore lateralmente. Un esame completo richiede pochi minuti ed è compatibile con la valutazione bedside e ambulatoriale anche e soprattutto nel contesto di una valutazione ecocardiografica. Tra gli altri protocolli, quello a 28 zone offre maggiore sensibilità e una quantificazione più granulare, ma richiede più tempo e può essere riservato come strumento di ricerca o quando sia necessaria una caratterizzazione estesa. Protocolli a quattro o sei zone sono appropriati per valutazioni molto rapide, e per la valutazione polmonare durante esame ecocardiografico sotto stress [2].

Per quanto riguarda la presenza di linee B, oltre ad esserne descritta la distribuzione secondo le zone citate, queste possono essere quantificate. Sono riconosciute due modalità di conteggio:

– il metodo *count-based*, in cui si conteggiano le linee B singolarmente in ogni zona esplorata e sommate tra di loro. Quando sono confluenti, il numero può essere stimato in rapporto alla percentuale di schermo occupata dalle linee B stesse.

– il metodo *score-based*, in cui ogni zona viene classificata come negativa o positiva. Una zona viene

definita positiva quando presenta almeno 3 linee B. Una volta identificate, le zone positive vengono sommate tra di loro.

Il metodo count-based conserva maggiore sensibilità alle variazioni; lo score per zone è più rapido e riproducibile. In entrambi i metodi, deve essere considerato, per il conteggio, il frame peggiore ovvero quello in cui sono presenti più linee B.

Un referto clinicamente utile dovrebbe riportare indicazione, posizione, tipo di sonda, protocollo, metodo di quantificazione, distribuzione delle linee B, aspetto della pleura, presenza di consolidamenti o versamenti e confronto con esami precedenti. Nello scompenso cardiaco, la variazione seriale ottenuta con lo stesso protocollo è spesso più informativa del valore isolato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA

La dispnea acuta è uno dei contesti in cui l'ecografia polmonare offre il maggiore vantaggio clinico, permettendo di discernere tra differenti cause patogenetiche (**Tabella 1**).

Tabella 1

Principali pattern LUS nella diagnosi differenziale della dispnea.

Condizione	Distribuzione delle linee B	Pleura e sliding	Reperti associati	Interpretazione pratica
Edema cardiogeno	Multiple, diffuse, bilaterali; spesso relativamente simmetriche e più dense in sede declive/laterale	Pleura in genere regolare; sliding conservato	Versamento semplice; reperti cardiaci di aumento delle pressioni di riempimento	Pattern fortemente suggestivo se concordante con clinica, biomarcatori ed ecocardiografia
Polmonite	Focali o asimmetriche, spesso perilesionali	Pleura irregolare; sliding localmente ridotto	Consolidamento, broncogrammi aerei, versamento complesso	Ricercare un pattern misto nel paziente con scompenso e infezione concomitante
ARDS/danno non cardiogeno	Diffuse ma disomogenee, con aree risparmiate	Pleura ispessita o frammentata; sliding ridotto	Piccoli consolidamenti subpleurici; white lung patchy	Il contesto clinico e l'ecocardiografia aiutano a distinguere aumento di permeabilità e componente idrostatica
Interstiziopatia/fibrosi	Persistenti, spesso posteriori e basali, disomogenee	Pleura ispessita/irregolare; sliding ridotto	Architettura subpleurica alterata	Confrontare con esame basale e storia clinica; scarsa reversibilità rapida
BPCO/asma	Generalmente assenti o isolate	Pleura regolare; sliding conservato	Pattern A; possibili segni di iperinflazione non specifici	La LUS aiuta soprattutto a escludere congestione o complicanze concomitanti
Pneumotorace	Assenti nella zona interessata	Sliding assente; lung point se identificabile	Linee A; barcode sign in M-mode	Il lung point è altamente specifico; sliding assente isolato non basta
Embolia polmonare	Spesso assenti anteriormente	Variabile	Piccoli consolidamenti periferici triangolari; versamento; TVP e sovraccarico destro	Un esame negativo non esclude l'embolia; integrare con ecografia venosa e percorso diagnostico standard

Edema polmonare cardiogeno

Un pattern cardiogeno determinante dispnea appare all'ecografia polmonare tipicamente con linee B multiple, diffuse e bilaterali, con relativa simmetria e possibile gradiente declive. La linea pleurica è generalmente regolare, il lung sliding è conservato e non

sono solitamente presenti consolidamenti subpleurici diffusi. Possono associarsi versamenti pleurici semplici, spesso bilaterali o prevalenti a destra. Il riconoscimento di questo pattern ha dimostrato elevata accuratezza diagnostica per l'edema polmonare cardiogeno [2, 9].

L'utilità diagnostica della LUS è implementata dall'integrazione con una valutazione clinica iniziale; è in grado, infatti, di supportare l'ipotesi patogenetica cardiaca con un'accuratezza diagnostica superiore rispetto al percorso basato su radiografia del torace e NT-proBNP [10, 11]. Questo è reso possibile anche dalla sensibilità superiore dell'ecografia polmonare rispetto alla radiografia per la congestione polmonare e per la determinazione di versamento pleurico, con una specificità complessivamente simile [12].

Il legame fra linee B e fisiopatologia cardiaca è sostenuto dalla correlazione della loro presenza con alterazioni di parametri emodinamici. Un maggior numero di linee B è stato dimostrato essere indicativo di aumentate pressioni di riempimento, aumentato rapporto E/e', aumentata velocità di insufficienza tricuspidalica e ridotta funzione del ventricolo sinistro e destro [13, 14]. In pazienti dispnoici sottoposti a cateterismo destro, il numero di linee B correlava con la presenza di una pressione telediastolica ventricolare sinistra elevata [15, 16]. Questo non implica una corrispondenza perfetta fra pressioni di riempimento e acqua extravascolare polmonare: compliance venosa, permeabilità capillare e drenaggio linfatico possono modulare la comparsa delle linee B. L'ecografia polmonare descrive quindi l'entità di edema interstiziale polmonare in risposta al carico emodinamico, informazione distinta ma complementare alla stima delle pressioni di riempimento.

Un altro contesto particolarmente rilevante per il supporto diagnostico fornito dall'ecografia polmonare è lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Una frazione di eiezione normale non esclude pressioni di riempimento elevate, e i parametri ecocardiografici a riposo possono essere non sempre dirimenti. La documentazione di congestione polmonare rafforza il sospetto di scompenso nel paziente con dispnea; è necessario comunque integrare queste informazioni con tutto il quadro clinico, il fenotipo, i peptidi natriuretici, le dimensioni atriali e gli altri parametri di funzione diastolica. L'ecografia polmonare non sostituisce gli algoritmi diagnostici per HFpEF, ma rende visibile una conseguenza clinicamente rilevante dell'aumento delle pressioni di riempimento, soprattutto in un contesto di acuzie.

La valutazione della vena cava, delle vene giugulari, della vena porta e sovraepatiche aggiunge informazioni indirette sulla congestione venosa e pertanto è in grado di caratterizzare lo stato di congestione sistemica in modo complementare alla valutazione polmonare: un esame ecografico multiorgano è pertanto in grado di restituire una più accurata immagine dello stato di congestione in cui versa il paziente, in acuto quanto nel cronico [2].

Altre patologie polmonari

La polmonite presenta più spesso un pattern di alterazioni all'ecografia polmonare focale o asimmetrico. Le linee B possono essere visibili intorno a un consolidamento, la pleura è irregolare e possono comparire broncogrammi aerei dinamici. Nel paziente con scompenso cardiaco e concomitante infezione respiratoria i due pattern possono coesistere: linee B diffuse da congestione e consolidamento focale da polmonite. Riconoscere il quadro misto può essere complesso, ma il valore diagnostico e prognostico delle linee B rimane valido anche in caso di polmonite concomitante [17, 18].

Nell'*acute respiratory distress syndrome* (ARDS) e nel danno polmonare acuto non cardiogeno le linee B sono spesso diffuse, ma la loro distribuzione è disomogenea, con aree di risparmio alternate ad aree con molte linee B fino anche a quadri di white lung. La linea pleurica può essere irregolare o frammentata, il lung sliding ridotto e sono frequenti piccoli consolidamenti subpleurici. Questi reperti, associati al contesto clinico appropriato, orientano verso una condizione di aumentata permeabilità della barriera alveolo-capillare piuttosto che verso un aumento della pressione idrostatica. La presenza di una cardiopatia non

esclude un meccanismo combinato. Nel sospetto di ARDS, è utile eseguire una valutazione anche delle zone toraciche posteriori/postero-laterali [1].

Nelle interstiziopatie croniche le linee B tendono a essere persistenti, disomogenee e più evidenti nelle regioni posteriori e basali. L'irregolarità della linea pleurica, la riduzione del lung sliding e il quadro clinico cronico aiutano nella diagnosi differenziale di linee B da fibrosi polmonare rispetto a linee B da edema interstiziale polmonare. Nei pazienti con fibrosi e scompenso cardiaco sovrapposti, il confronto con un esame basale è più affidabile di un cut-off assoluto e comunque può essere molto complesso distinguere le due componenti

BPCO e asma interessano prevalentemente le vie aeree e generalmente presentano un pattern sonografico di polmone aerato, con linee A e lung sliding conservato. In questo contesto la LUS è particolarmente utile per escludere una congestione polmonare significativa o identificare una causa concomitante di dispnea. L'assenza di linee B non è diagnostica, tuttavia, di una riacutizzazione ostruttiva e ancora una volta i reperti devono essere integrati alla valutazione clinico-laboratoristica.

Nello pneumotorace la combinazione di assenza di lung sliding, assenza di linee B e presenza di lung point consente una diagnosi rapida.

Nell'embolia polmonare il polmone anteriore può mantenere un pattern A; consolidamenti periferici a base pleurica e versamenti modesti aumentano il sospetto, soprattutto se associati a trombosi venosa e sovraccarico destro, ma la sensibilità non è sufficiente per escludere l'embolia. L'ecografia polmonare contribuisce quindi al percorso diagnostico, senza sostituire l'angio-TC quando indicata.

Il momento dell'esame influenza l'interpretazione. Una terapia diuretica o vasodilatatrice somministrata prima della scansione può ridurre rapidamente il numero di linee B. Analogamente, un quadro molto precoce può manifestarsi inizialmente solo nelle regioni declivi. Per questo il referto dovrebbe indicare il proprio timing di esecuzione rispetto al trattamento e, quando il sospetto clinico rimane elevato nonostante un primo esame negativo o dubbio, è appropriato ripetere l'ecografia polmonare.

La forza della metodica risiede nella capacità di integrare segni diversi in tempo reale. Un pattern cardiogeno omogeneo associato a disfunzione sistolica o diastolica, valvulopatia e peptidi natriuretici elevati rende altamente probabile la diagnosi di scompenso cardiaco. Un pattern disomogeneo con linea pleura alterata e consolidamenti suggerisce più una diagnosi di interessamento non cardiogeno.

MONITORAGGIO TERAPEUTICO

Le linee B sono un biomarcatore ecografico notevolmente dinamico. Possono ridursi in poche ore, ma anche in pochi minuti, quando diminuiscono le pressioni di riempimento e l'acqua extravascolare, spesso prima della regressione di edemi, riduzione ponderale o riduzione delle alterazioni radiografiche. Questa proprietà rende l'ecografia polmonare particolarmente adatta al monitoraggio della decongestione nello scompenso cardiaco acuto.

Nelle valutazioni seriali il dato più utile è la traiettoria: riduzione del numero di linee B o delle zone positive, scomparsa delle linee B confluenti e comparsa di un pattern con prevalenti linee A indicano una risposta favorevole in termini di riduzione dell'edema polmonare interstiziale. La persistenza o l'aumento di linee B suggeriscono un'incompleta decongestione, un peggioramento o una componente di impegno polmonare non cardiogeno. Il reperto deve essere sempre integrato con gli altri parametri e le altre informazioni cliniche, come pressione arteriosa, diuresi, natriuresi, funzione renale, sintomi, stato di perfusione ed eventuale variazione dei peptidi natriuretici.

Un protocollo seriale pragmatico può prevedere una valutazione iniziale, una rivalutazione dopo la prima fase di trattamento e un esame pre-dimissione, mantenendo fissi posizione, zone analizzate e metodo di conteggio. La documentazione di clip rappresentative consente il confronto tra operatori e rende più affidabile la decisione quando il cambiamento è modesto [8].

Gli studi osservazionali mostrano che la congestione ecografica diminuisce durante il ricovero, ma una quota rilevante di pazienti presenta ancora linee B alla dimissione. La loro presenza in numero elevato sia all'ingresso sia alla dimissione identifica pazienti con più eventi, indipendentemente da variabili cliniche e NT-proBNP [19, 21].

La valutazione integrata cardiotoracica può rafforzare la funzione di monitoraggio. In studi preliminari, combinare l'ecografia polmonare, il valore di E/e', e la caratterizzazione della vena cava per guidare il trattamento si associa a maggiore decongestione e minore durata del ricovero rispetto alla gestione standard [22].

Prima della dimissione l'ecografia polmonare può contribuire a distinguere il semplice miglioramento sintomatologico dalla reale regressione della congestione polmonare. Un esame ancora marcatamente positivo suggerisce di verificare la terapia, programmare un controllo precoce e rendere più intensivo il monitoraggio territoriale.

La **Tabella 2** propone un impiego pratico della LUS nelle diverse fasi assistenziali.

Tabella 2

Impiego della LUS lungo il percorso del paziente con scompenso cardiaco.

Fase clinica	Quesito principale	Contributo della LUS	Integrazione/azione
Dispnea acuta	È presente congestione? Il pattern è cardiogeno?	Riconoscimento di linee B diffuse e diagnosi differenziale con pattern focali, consolidamenti, pneumotorace e versamento	Integrare con clinica, peptidi natriuretici ed ecocardiografia; avviare rapidamente il trattamento appropriato
Ricovero	La terapia sta riducendo la congestione polmonare?	Variazione seriale di linee B e zone positive	Confrontare con diuresi, pressione, funzione renale, elettroliti, perfusione e biomarcatori
Pre-dimissione	Persiste congestione residua?	Identificazione di burden residuo non evidente all'auscultazione	Rivalutare strategia, definire peso obiettivo e programmare follow-up precoce
Follow-up ambulatoriale	È presente ricongestione subclinica?	Confronto con baseline personale e identificazione precoce di aumento delle linee B	Correggere fattori precipitanti e personalizzare terapia/tempi di controllo
Dispnea da sforzo/HFpEF	Esiste congestione dinamica?	Comparsa o incremento delle linee B al picco di esercizio	Integrare con E/e', TRV, pressione polmonare, funzione destra e capacità funzionale
Sindromi coronariche acute	Qual è l'impatto emodinamico dell'ischemia?	Rilevazione precoce di congestione e stratificazione del rischio	Integrare con funzione ventricolare, portata e score prognostici

SIGNIFICATO PROGNOSTICO E FOLLOW-UP AMBULATORIALE

La congestione residua rappresenta uno dei determinanti più importanti della prognosi post-dimissione: dopo un ricovero per scompenso cardiaco acuto, la persistenza di uno stato di congestione, correla negativamente con gli *outcome* di sopravvivenza e comorbidità cardiovascolari [3]. Per questo motivo un elevato numero di linee B alla dimissione si associa a maggiore rischio di riospedalizzazione o morte nei mesi successivi, anche dopo correzione per classe NYHA, peptidi natriuretici, E/e' e vena cava [20, 23, 24]. I cut-off proposti differiscono a seconda del protocollo utilizzato e delle diverse popolazioni, ma ciò che è comune è la correlazione tra il rischio residuo e la risposta alla terapia, determinabile tramite l'ecografia cardio-vascolare.

La combinazione di ecografia polmonare, ecocar-

diografia e biomarcatori migliora la caratterizzazione prognostica indipendentemente dal valore della frazione d'eiezione [24]. Le linee B sono in grado di predire eventi anche in soggetti senza diagnosi iniziale di scompenso, con valore aggiunto particolarmente evidente nella HFpEF [21].

In ambulatorio l'ecografia polmonare ha il ruolo di identificare uno stato di congestione prima che diventi clinicamente evidente. In pazienti con scompenso a frazione d'eiezione ridotta, le linee B correlano con NT-proBNP, E/e' e punteggio clinico di congestione, mostrando una capacità elevata di riconoscere un iniziale stato di scompenso [25]. Una parte dei pazienti con normali reperti auscultatori, presenta infatti congestione ecografica, associata ad una prognosi peggiore [26]. Questa finestra subclinica offre l'opportunità di intervenire prima dell'accesso in pronto soccorso con le complicanze e le conseguenze da esso derivanti.

Il follow-up ambulatoriale dopo il ricovero può essere organizzato con una misura basale ottenuta in condizioni di stabilità. Il confronto intraindividuale riduce l'impatto sulla valutazione ecografica di obesità, interstiziopatia e difficoltà o differenze tecniche. Un incremento rispetto al valore basale, soprattutto se associato a dispnea, riduzione della tolleranza allo sforzo segnala una probabile congestione anche in assenza di reperti auscultatori o laboratoristici.

I trial di gestione ambulatoriale sostengono questa strategia: il follow-up guidato dall'ecografia polmonare dopo un ricovero per scompenso cardiaco ha ridotto l'endpoint composito di visita urgente, ricovero e morte, con beneficio trainato soprattutto dalla riduzione degli accessi urgenti e con buona sicurezza [27, 28]. L'aggiunta dell'ecografia polmonare all'esame obiettivo per la titolazione terapeutica ha ridotto le ospedalizzazioni per scompenso a 90 giorni, con miglioramento dei parametri laboratoristici e di qualità di vita [28]. Questi risultati supportano l'uso dell'ecografia polmonare come strumento pragmatico per personalizzare intensità e tempistica del follow-up ambulatoriale.

Una progressione nel numero delle linee B consente di correggere più rapidamente terapia, aderenza terapeutica e fattori precipitanti. In questo senso l'ecografia polmonare agisce come un sistema di allerta precoce, particolarmente utile nei pazienti con ricoveri recenti, HFpEF, fragilità, insufficienza renale o segni clinici poco espressivi.

ALTRE APPLICAZIONI: ECOGRAFIA POLMONARE DA STRESS E SINDROMI CORONARICHE ACUTE

Uno di stato di congestione polmonare può essere slatentizzato dall'esercizio fisico, con un aumento delle pressioni polmonari altrimenti assente a riposo. L'ecografia polmonare eseguita durante stress è particolarmente informativa nel paziente con dispnea da sforzo non spiegata, test basali non conclusivi e sospetta HFpEF. L'esame viene eseguito prima e immediatamente al picco o nei primi secondi del recupero, utilizzando un protocollo abbreviato a 4 aree di scansione. La comparsa o il rapido aumento delle linee B documenta una perdita dinamica di aerazione compatibile con incremento delle pressioni di riempimento e trasudazione interstiziale. Nei pazienti con HFpEF, le variazioni delle linee B durante esercizio si associano ad alterata riserva diastolica e hanno valore prognostico [28, 29]. L'ecografia polmonare da sforzo può essere letta insieme ai valori di E/e', velocità dell'insufficienza tricuspidalica, stima della pressione arteriosa sistolica polmonare, risposta del ventricolo destro e capacità funzionale. In questo modo è possibile obiettivare indirettamente una ipertensione polmonare o una congestione da sforzo non rilevabile a riposo. Il burden di linee B indotto dall'esercizio aggiunge informazione nei pazienti con ischemia o scompenso cardiaco per tutto lo spettro della frazione di eiezione [31].

Nelle sindromi coronariche acute le linee B forniscono una rappresentazione immediata delle conseguenze emodinamiche dell'ischemia. Un incremento può precedere segni clinici conclamati e integra la classificazione di Killip con una misura più sensibile della congestione. La combinazione con funzione ventricolare, TAPSE e stima della portata permette di descrivere simultaneamente congestione retro-

grada e perfusione anterograda. Dati recenti nello STEMI indicano che l'ecografia polmonare migliora la stratificazione prognostica oltre il GRACE risk score e identifica pazienti a maggior rischio di eventi [32, 33]. Questa applicazione resta complementare al percorso coronarico, ma rafforza il valore della metodica anche al di fuori dello scompenso manifesto.

LIMITI, STANDARDIZZAZIONE E PROSPETTIVE FUTURE

Il principale limite interpretativo è la non specificità delle linee B. Qualunque processo che riduca l'aerazione polmonare può generarle: edema cardiogeno e non cardiogeno, polmonite, fibrosi, contusione, emorragia. La distribuzione e gli altri segni ecografici riducono l'ambiguità, ma non eliminano la necessità del contesto clinico. Inoltre, l'ecografia polmonare visualizza soltanto alterazioni che raggiungono la superficie pleurica; lesioni profonde circondate da polmone aerato possono rimanere scarsamente identificabili.

Anche condizioni legate al paziente stesso possono limitare l'utilizzo: obesità, medicazioni, enfisema e deformità toraciche possono ridurre la qualità delle immagini o renderne difficoltosa l'acquisizione e la riproducibilità. Il protocollo a otto zone e una formazione strutturata rappresentano una soluzione pratica per ridurre la variabilità intra– e interoperatore [1, 2, 8].

L'ecografia polmonare esplora soprattutto il compartimento polmonare e non deve essere assimilata a una misura globale della volemia. Un paziente può presentare congestione venosa sistemica con poche linee B, per esempio nello scompenso destro predominante, oppure linee B persistenti nonostante una riduzione della pressione venosa. Una valutazione completa richiede un approccio multiorgano: l'ecocardiografia definisce substrato, funzione ventricolare, funzione valvolare, pressioni di riempimento e portata cardiaca; vena cava e Doppler epatico, portale e intrarenale descrivono più la trasmissione della pressione venosa agli organi. Il Venous Excess Ultrasound (VExUS) score esamina questi reperti fornendo uno score e una valutazione graduata della congestione venosa sistemica [34]. Associato all'ecografia polmonare, il VExUS consente di distinguere meglio il fenotipo di congestione e lo stato di volemia. Studi di valutazione multiorgano nello scompenso acuto hanno mostrato che l'integrazione di linee B, versamento pleurico, dimensioni e variazioni respiratorie della vena cava e pattern di Doppler venoso aggiungono informazione prognostica rispetto ai singoli parametri [35]. La relazione fra compartimenti non è lineare: la vera utilità dell'ultrasuono integrato è proprio rappresentare questa eterogeneità indirizzando di conseguenza l'atteggiamento terapeutico.

L'intelligenza artificiale può accelerare la diffusione e la standardizzazione dell'ecografia polmonare. Gli algoritmi possono guidare il posizionamento della sonda, riconoscere la linea pleurica, valutare la qualità del clip, e quantificare le linee B. In uno studio multicentrico, operatori non esperti assistiti da un sistema di guida automatica hanno ottenuto esami diagnostici nella grande maggioranza dei pazienti, con qualità comparabile a quella degli esperti [36]. Le applicazioni più promettenti riguardano il confronto seriale e la riduzione della variabilità, mentre la decisione clinica resta responsabilità dell'operatore.

Dispositivi portatili, archiviazione delle clip e analisi automatica rendono plausibile un futuro monitoraggio territoriale o domiciliare dei pazienti selezionati. La semplicità dell'acquisizione rende ipotizzabile un modello condiviso fra ambulatorio specialistico, cardiologia territoriale e assistenza domiciliare. Il dato ecografico può essere trasmesso insieme a dati come peso, pressione, frequenza cardiaca, saturazione e sintomi, permettendo di selezionare chi necessiti di una visita anticipata. Questa prospettiva richiede però una baseline affidabile, operatori formati e responsabilità cliniche definite. Affinché questa evoluzione produca beneficio saranno necessari protocolli condivisi, interoperabilità, formazione e percorsi terapeutici che definiscano come reagire a un cambiamento ecografico. La priorità dovrebbe es-

sere quella di rendere più tempestiva e oggettiva la valutazione di un fenomeno – la congestione – che spesso diventa evidente soltanto quando la finestra preventiva si è già ridotta.

CONCLUSIONI

L'ecografia polmonare è un'estensione naturale della valutazione cardiovascolare nel paziente con dispnea e con scompenso cardiaco. Permette di riconoscere e quantificare lo stato di congestione polmonare da edema polmonare cardiogeno differenziandolo da altre cause di dispnea. La rapidità, la ripetibilità e la sensibilità alle variazioni rendono l'ecografia polmonare utile in ogni fase del percorso: diagnosi acuta, monitoraggio della risposta al diuretico, valutazione della congestione residua, pianificazione della dimissione, stratificazione prognostica e follow-up ambulatoriale.

La facilità e la possibilità di integrarlo con una valutazione cardiopolmonare e venosa multiorgano, ne rafforzano ulteriormente il ruolo diagnostico, di monitoraggio della terapia decongestionante e di determinante del rischio cardiovascolare durante tutto il percorso del paziente affetto da scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Volpicelli G, Gargani L, Zieleskiewicz L, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound: 2025 focused update of the 2012 recommendations. Intensive Care Med. 2026; 52: 1415-1446. DOI: 10.1007/s00134-026-08487-2.
2. Gargani L, Girerd N, Platz E, et al. Lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a clinical consensus statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023; 24: 1569-1582. DOI: 10.1093/ehjci/jead169.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and 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 Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015; 17: 544-558. DOI: 10.1002/ejhf.289.
5. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. Cardiovasc Ultrasound. 2014; 12: 25. DOI: 10.1186/1476-7120-12-25.
6. Gargani L. Ultrasound of the lungs: more than a room with a view. Heart Fail Clin. 2019; 15: 297-303. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.12.010.
7. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. Eur Heart J. 2016; 37: 2097-2104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw164.
8. Platz E, Jhund PS, Girerd N, et al. Expert consensus document: reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 844-851. DOI: 10.1002/ejhf.1499.
9. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest. 2008; 134: 117-125. DOI: 10.1378/chest.07-2800.
10. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: a SIMEU multicenter study. Chest. 2015; 148: 202-210. DOI: 10.1378/chest.14-2608.
11. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 754-766. DOI: 10.1002/ejhf.1379.
12. Chiu L, Jairam MP, Chow R, et al. Meta-analysis of point-of-care lung ultrasonography versus chest radiography in adults with symptoms of acute decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2022; 174: 89-95. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.022.
13. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. Eur J Echocardiogr. 2007; 8: 474-479. DOI: 10.1016/j.euje.2006.09.004. PMID: 17116422.
14. Kobayashi M, Gargani L, Palazzuoli A, et al. Association between right-sided cardiac function and ultrasound-based pulmonary congestion on acutely decompensated heart failure: findings from a pooled analysis of four cohort studies. Clin Res Cardiol. 2021; 110: 1181-1192. DOI: 10.1007/s00392-020-01724-8. PMID: 32770373.
15. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. Chest. 2005; 127: 1690-1695. DOI: 10.1378/chest.127.5.1690. PMID: 15888847.
16. Hubert A, Girerd N, Le Breton H, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasonography for identification of elevated left ventricular filling pressure. Int J Cardiol. 2019; 281: 62-68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.055.
17. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. Cardiovasc Ultrasound. 2011; 9: 6. DOI: 10.1186/1476-7120-9-6.
18. Mazzola M, Pugliese NR, Zavagli M, et al. Diagnostic and prognostic value of lung ultrasound B-lines in acute heart

failure with concomitant pneumonia. Front Cardiovasc Med. 2021; 8: 693912. DOI: 10.3389/fcvm.2021.693912.
19. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung ultrasound in acute heart failure: prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes. JACC Heart Fail. 2019; 7: 849-858. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
20. Gargani L, Pang PS, Frassi F, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. Cardiovasc Ultrasound. 2015; 13: 40. DOI: 10.1186/s12947-015-0033-4. PMID: 26337295; PMCID: PMC4558829.
21. Gargani L, Pugliese NR, Frassi F, et al. Prognostic value of lung ultrasound in patients hospitalized for heart disease irrespective of symptoms and ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021; 8: 2660-2669. DOI: 10.1002/ehf2.13206. PMID: 33932105; PMCID: PMC8318481.
22. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. ESC Heart Fail. 2018; 5: 120-128. DOI: 10.1002/ehf2.12208.
23. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. Eur J Heart Fail. 2015; 17: 1172-1181. DOI: 10.1002/ejhf.344.
24. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, et al. Combined use of lung ultrasound, B-type natriuretic peptide, and echocardiography for outcome prediction in patients with acute HFrEF and HFpEF. Clin Res Cardiol. 2018; 107: 586-596. DOI: 10.1007/s00392-018-1221-7.
25. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2013; 6: 1141-1151. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.08.004.
26. Rivas-Lasarte M, Maestro A, Fernández-Martínez J, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical pulmonary congestion at discharge in patients with acute heart failure. ESC Heart Fail. 2020; 7: 2621-2628. DOI: 10.1002/ehf2.12842.
27. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). Eur J Heart Fail. 2019; 21: 1605-1613. DOI: 10.1002/ejhf.1604.
28. Marini C, Fragasso G, Italia L, et al. Lung ultrasound-guided therapy reduces acute decompensation events in chronic heart failure. Heart. 2020; 106: 1934-1939. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316429.
29. Pugliese NR, De Biase N, Gargani L, et al. Predicting the transition to and progression of heart failure with preserved ejection fraction: a weighted risk score using biohumoural, cardiopulmonary, and echocardiographic stress testing. Eur J Prev Cardiol. 2021; 28: 1650-1661. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa129. PMID: 33624088.
30. Coiro S, Simonovic D, Deljanin-Ilic M, et al. Prognostic value of dynamic changes in pulmonary congestion during exercise stress echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2020; 13: e006769. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006769.
31. Merli E, Ciampi Q, Scali MC, et al. Pulmonary congestion during exercise stress echocardiography in ischemic and heart failure patients. Circ Cardiovasc Imaging. 2022; 15: e013558. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013558.
32. Carreras-Mora J, Vidal-Burdeus M, Rodríguez-González C, et al. Lung ultrasound in the acute phase of ST-segment-elevation acute myocardial infarction: 1-year prognosis and improvement in risk prediction. J Am Heart Assoc. 2024; 13: e035688. DOI: 10.1161/JAHA.124.035688.
33. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of prognostic value of echographic [corrected] risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2010; 106: 1709-1716. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.024. PMID: 21126614.
34. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J. 2020; 12: 16. DOI: 10.1186/s13089-020-00163-w.
35. Pugliese NR, Pellicori P, Filidei F, et al. The incremental value of multi-organ assessment of congestion using ultrasound in outpatients with heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023; 24: 961-971. DOI: 10.1093/ehjci/jeac254.
36. Baloescu C, Bailitz J, Cheema B, et al. Artificial intelligence-guided lung ultrasound by nonexperts. JAMA Cardiol. 2025; 10: 245-253. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.4991.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Luna Gargani
Via Savi, 10
56126 Pisa, Italia
E-mail: luna.gargani@unipi.it

Ruolo della riabilitazione e del test cardiopolmonare nello scompenso: una terapia di classe IA e il *gold standard* della valutazione cardiorespiratoria drammaticamente sottoutilizzati. Limiti di sostenibilità o distrazione?

The role of rehabilitation and cardiopulmonary testing in heart failure: a Class IA therapy and the gold standard of cardiorespiratory assessment are dramatically underutilized. Limits of sustainability or distraction?

Piero Clavario; Annalisa Porcile; Elisabetta Barsetti; Cristina Barbara

ATS Liguria Area 3, Genova, Italia

ABSTRACT

Contesto. Il training fisico supervisionato nella riabilitazione cardiologica (RC) dispone di evidenza di classe IA nelle Linee Guida ESC 2021 per lo scompenso cardiaco (SC) stabile, con una capacità di ridurre mortalità e ospedalizzazioni paragonabile alle classi farmacologiche più recenti. Nonostante ciò, la RC rimane drammaticamente sottoutilizzata, con tassi di prescrizione inferiori al 25% dei pazienti eleggibili.
Obiettivi. Illustrare il ruolo del test cardiopolmonare da sforzo (CPET) nella valutazione funzionale e nella prescrizione individualizzata del training fisico nello SC; definire i criteri per identificare i pazienti per i quali il CPET è irrinunciabile; proporre un approccio strutturato per il cardiologo ambulatoriale in contesti con risorse limitate.
Contenuto. La limitazione funzionale nello SC coinvolge non solo la funzione cardiaca centrale ma in misura determinante la muscolatura scheletrica periferica, attraverso l'iperattivazione dell'ergoreflex e l'inefficienza ventilatoria. Il CPET misura simultaneamente tutte queste componenti, fornendo attraverso VO2peak, soglie ventilatorie, slope VE/VCO2 e polso di O2, una mappa funzionale completa non ottenibile con altri strumenti. La prescrizione ottimale del training richiede l'identificazione individuale dei tre domini di intensità – Moderate, Hard e Severe – le cui soglie di demarcazione (LT1 e LT2) sono determinabili con precisione solo con il CPET; i metodi indiretti classificano erroneamente il dominio in una proporzione rilevante di pazienti. Per chi non può accedere al CPET, viene proposto un modello di prescrizione basato sul cammino e sul sit-to-stand, articolato in tre componenti fisiologicamente distinte e ancorate a parametri misurabili in qualsiasi contesto ambulatoriale.
Conclusioni. Il CPET non è un esame di lusso riservato alla stratificazione pre-trapianto: è lo strumento prescrittivo indispensabile per tradurre la raccomandazione di classe IA in un intervento individualizzato ed efficace. Il cardiologo ambulatoriale che lo integra nella gestione del paziente con SC non aggiunge un esame al percorso diagnostico: trasforma una raccomandazione in una terapia.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Test cardiopolmonare da sforzo; Riabilitazione cardiologica; Soglie ventilatorie; Prescrizione dell'esercizio.

Background. *Supervised exercise training within cardiac rehabilitation (CR) carries a class IA level of evidence in the 2021 ESC Guidelines for stable heart failure (HF), with a capacity to reduce mortality and hospitalizations comparable to the most recently approved pharmacological classes. Despite this, CR remains dramatically underutilized, with prescription rates below 25% of eligible patients.*
Objectives. *To illustrate the role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) in functional assessment and individualized exercise prescription in HF; to define criteria identifying patients for whom CPET is non-negotiable; and to propose a structured approach for the outpatient cardiologist operating in resource-limited settings.*
Content. *Exercise intolerance in HF results from an integrated dysfunction involving not only central cardiac function but, to a*

determining extent, peripheral skeletal muscle, through chronic ergoreflex overactivation and ventilatory inefficiency. CPET simultaneously measures all these components, providing through VO2peak, ventilatory thresholds, VE/VCO2 slope and O2 pulse a complete functional map unavailable through any other clinical tool. Optimal exercise prescription requires individual identification of the three intensity domains – Moderate, Hard and Severe – whose boundaries (LT1 and LT2) can only be precisely determined by CPET; indirect methods misclassify the intensity domain in a relevant proportion of patients. For patients unable to access CPET, a practical prescription framework is proposed, based on walking and sit-to-stand training, articulated in three physiologically distinct components anchored to parameters measurable in any outpatient setting.

***Conclusions**. CPET is not a luxury test reserved for pre-transplant stratification: it is the indispensable prescriptive tool to translate a class IA recommendation into a truly individualized and effective intervention. The outpatient cardiologist who integrates CPET into HF management does not add a test to the diagnostic pathway: they transform a recommendation into a therapy.*

Keywords: *Heart failure; Cardiopulmonary exercise testing; Cardiac rehabilitation; Ventilatory thresholds; Exercise prescription.*

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare, con un impatto rilevante sulla qualità di vita e sui costi sanitari. Tra le terapie non farmacologiche disponibili, il training fisico supervisionato nel contesto della riabilitazione cardiologica (RC) dispone di un livello di evidenza di classe IA nelle Linee Guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC, ponendosi a pieno titolo tra gli interventi terapeutici raccomandati per tutti i pazienti clinicamente stabili [1].

Le basi di questa raccomandazione poggiano su una solida architettura di prove scientifiche. Il trial HF-ACTION, che ha arruolato 2.331 pazienti con SC sistolico stabile presso 82 centri in tre paesi, ha dimostrato la sicurezza del training aerobico e ha evidenziato, dopo aggiustamento per le variabili prognostiche chiave, una riduzione significativa dell'endpoint composito mortalità per tutte le cause/ospedalizzazione per tutte le cause [2]. La revisione sistematica Cochrane del 2023, che include oltre 60 trial randomizzati controllati, ha confermato che la RC basata sull'esercizio fisico riduce le ospedalizzazioni per tutte le cause nel breve termine (RR 0,69; IC 95% 0,56–0,86) e produce un miglioramento clinicamente rilevante della qualità di vita misurata con il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MD −7,39; IC 95% −10,30 a −4,47), con risultati coerenti indipendentemente dal setting [3].

Nonostante questo imponente corpus di evidenze, la RC rimane drammaticamente sottoutilizzata nella pratica clinica reale. In assenza di dati italiani recenti e sistematici, lacuna che costituisce essa stessa un indicatore del limitato riconoscimento clinico del problema nel nostro Paese, l'unico riferimento disponibile dalla survey nazionale ISYDE, condotta dal GICR-IACPR su dati del periodo 2001–2008, indica che lo SC rappresentava appena il 9,6% delle diagnosi di ammissione ai programmi di RC in Italia, quota rimasta sostanzialmente invariata nel decennio osservato [4]. Sebbene questi dati risalgano a oltre quindici anni fa, la mancanza di survey italiane più recenti specificamente dedicate allo SC impedisce di quantificare con precisione il fenomeno attuale. Ci si trova pertanto nella paradossale situazione di dover ricorrere ai dati del registro americano GWTG-HF per stimare la portata di un problema che, con ogni probabilità, non è dissimile nella realtà italiana: su 69.441 pazienti ospedalizzati per SC a frazione d'eiezione ridotta tra il 2010 e il 2020, solo il 24,6% veniva inviato a un programma riabilitativo alla dimissione; tra i pazienti oltre 65 anni con dati Medicare disponibili, il tasso di effettiva partecipazione scendeva ulteriormente al 4,1% nell'anno successivo al ricovero [5].

Le ragioni di questo paradosso sono molteplici e molte di queste sono legate all'organizzazione del sistema sanitario italiano e alla organizzazione territoriale dell'offerta riabilitativa. Tra le barriere cliniche, un ruolo centrale è svolto dall'insufficiente caratterizzazione funzionale del paziente: non tutti i programmi di training sono equivalenti né tutti i pazienti rispondono in modo omogeneo allo stesso tipo di allenamento. Evidenze crescenti indicano che differenti modalità di training, dall'allenamento aerobico a intensità moderata continua (MICT) all'allena-

mento a intervalli ad alta intensità (HIIT), fino al training di forza muscolare, esercitano effetti fisiologici distinti e producono benefici di diversa entità a seconda delle caratteristiche funzionali del singolo paziente [6]. La scelta ottimale della tipologia, dell'intensità e del volume di esercizio richiede pertanto una valutazione preliminare accurata, obiettiva e individualizzata.

È significativo rilevare che l'entità della riduzione del rischio ottenuta con il training fisico, dell'ordine di un hazard ratio di 0,85 dopo aggiustamento [2], si colloca nello stesso ordine di grandezza di quella documentata con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), la più recente classe farmacologica a ottenere raccomandazione di classe IA nelle stesse linee guida (HR 0,74; IC 95% 0,68–0,82) [7]. È opportuno precisare che si tratta di un confronto indiretto tra studi condotti in epoche diverse, su popolazioni differenti e con endpoint analoghi ma non identici: il dato va interpretato come indicazione dell'ordine di grandezza dell'effetto piuttosto che come dimostrazione di equivalenza terapeutica. Ciò nonostante, questo dato conferisce al training fisico lo status di vera e propria terapia aggiuntiva e non di semplice misura accessoria.

Tale entità dell'effetto acquista ancora maggior rilievo se si considera che i principali trials da cui deriva, incluso HF-ACTION, il più ampio mai condotto, sono stati effettuati con protocolli di training standardizzati e non individualizzati, nei quali l'aderenza a lungo termine scendeva al di sotto del 30% [2] e in cui l'intensità di esercizio era definita in percentuale della frequenza cardiaca massima: un metodo che classifica erroneamente il dominio di intensità in una proporzione rilevante di pazienti rispetto alla metodologia basata sulle soglie ventilatorie [8, 9]. I benefici clinici documentati rappresentano pertanto, con ogni probabilità, una sottostima del potenziale terapeutico reale di un training fisico prescritto in modo preciso e individualizzato.

Il test cardiopolmonare da sforzo (CPET) rappresenta lo strumento privilegiato per questa valutazione. Attraverso la misurazione breath-by-breath dei parametri ventilatori e degli scambi gassosi durante un protocollo di esercizio incrementale, fornisce una misura diretta del consumo di ossigeno di picco (VO_2peak), dei livelli soglia ventilatori e dell'efficienza ventilatoria, variabili con valore diagnostico, prognostico e prescrittivo documentato nello SC [1]. Il passaggio da una prescrizione basata su percentuali dei parametri massimali, che classifica erroneamente i domini di intensità in una quota rilevante dei pazienti [8, 9], a una prescrizione ancorata alle soglie ventilatorie individuali derivate dal CPET, riconosciuto come gold standard metodologico dalle principali società scientifiche internazionali [6, 10], richiede necessariamente l'integrazione del CPET nella valutazione di ogni paziente con SC candidato a un programma riabilitativo. È in questa direzione che il presente articolo intende offrire un contributo pratico al cardiologo ambulatoriale.

IL CPET NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Fisiopatologia dello scompenso cardiaco durante l'esercizio

La ridotta tolleranza all'esercizio fisico rappresenta il correlato clinico più visibile della fisiopatologia dello SC, ed è spesso la prima manifestazione che il paziente riferisce spontaneamente. Comprendere perché il paziente con SC si ferma prima e perché si ferma nel modo in cui si ferma quando svolge una attività fisica è il presupposto indispensabile per interpretare correttamente i parametri del CPET e tradurli in una prescrizione razionale.

La correlazione tra frazione d'eiezione e capacità di esercizio è sorprendentemente debole: molti pazienti con disfunzione sistolica severa mantengono una capacità funzionale relativamente conservata, mentre altri con FE moderatamente ridotta presentano una grave limitazione [11]. Questo apparente paradosso trova spiegazione nell'ipotesi muscolare dello SC, formulata da Clark, Poole-Wilson e Coats nel 1996 e ampiamente confermata dalla ricerca successiva: la limitazione all'esercizio nello SC è il risultato di una disfunzione integrata che coinvolge non solo il cuore, ma in misura determinante la muscolatura scheletrica periferica [11].

Nello SC cronico si sviluppa precocemente una miopatia scheletrica specifica, caratterizzata da atrofia delle fibre di tipo I (ossidative), riduzione della densità mitocondriale e aumento della quota anaerobica del metabolismo muscolare già a basse intensità di esercizio. Queste alterazioni determinano un accumulo precoce di metaboliti acidi che attivano i meccanocettori e chemocettori muscolari (ergocettori) con un'intensità sproporzionata rispetto al lavoro effettuato. L'iperattivazione dell'ergoreflex che ne consegue genera un aumento riflesso della ventilazione, della pressione arteriosa e dell'attivazione simpatica, contribuendo in modo determinante alla dispnea da sforzo e alla fatica muscolare [12, 13].

A questa limitazione periferica si sovrappone l'inefficienza ventilatoria centrale, mediata dall'iperattivazione dei chemocettori e dalla riduzione della sensibilità del baroreflex [14]. Il risultato è un aumento del rapporto VE/VCO_2 durante l'esercizio che, nelle forme più severe, si manifesta come respiro periodico da sforzo (Exercise Oscillatory Ventilation, EOV), pattern oscillatorio con valore prognostico indipendente [15].

Il CPET misura in modo diretto e simultaneo tutte queste componenti fisiopatologiche: la limitazione centrale attraverso il VO_2peak e il polso di O_2, la limitazione periferica attraverso la soglia anaerobica e la cinetica del VO_2, l'inefficienza ventilatoria attraverso la slope VE/VCO_2 e la presenza di EOV. Nessun altro test clinico offre questa mappa funzionale integrata.

I PARAMETRI CHIAVE DEL CPET NELLO SCOMPENSO CARDIACO

VO_2PEAK E VO_2PEAK % DEL PREDETTO

Il consumo di ossigeno di picco (VO_2peak) integra in un unico numero la funzione cardiaca centrale, la capacità di trasporto dell'O_2 e la capacità di estrazione muscolare periferica. Una recente metanalisi su 64 studi ha documentato che ogni incremento di 1 ml/kg/min nel VO_2peak è associato a una riduzione del 14% del rischio di mortalità per tutte le cause (HR 0,86; IC 95% 0,82–0,90) e del 16% del rischio di eventi compositi inclusi VAD, trapianto e mortalità (HR 0,84; IC 95% 0,79–0,89) [16].

I valori soglia tradizionalmente utilizzati per la selezione dei candidati al trapianto cardiaco sono un VO_2peak ≤ 14 ml/kg/min nei pazienti non in terapia betabloccante e ≤ 12 ml/kg/min in terapia betabloccante, secondo i criteri ISHLT [17]. Per valutare più correttamente la capacità cardiorespiratoria di ciascun soggetto è preferibile esprimere il VO_2peak come percentuale del valore predetto per sesso ed età: valori > 85% indicano capacità funzionale conservata; 65-85% compromissione lieve-moderata; < 65% compromissione significativa; < 50% compromissione grave con indicazione a valutazione per terapie avanzate [18].

Soglia anaerobica (LT1) e punto di compensazione respiratoria (LT2)

La prima soglia ventilatoria (LT1) rappresenta il livello di intensità al quale inizia ad esserci un maggior contributo del metabolismo anaerobico che si traduce in una maggior produzione di lattati che viene tuttavia ben controllata dai sistemi tampone ematici. Nello SC, la LT1 è tipicamente ridotta in valore assoluto e anticipata in percentuale del VO_2peak rispetto ai soggetti sani. La LT1 definisce il confine tra il dominio Moderate e il dominio Hard: un training prescritto a intensità corrispondente alla LT1, o appena al di sotto, è il target ottimale per il MICT nello SC [6]. La seconda soglia ventilatoria (LT2), corrispondente al punto di compensazione respiratoria (RCP), marca il superamento della capacità dei sistemi tampone di controllare le conseguenze metaboliche dell'eccesso di produzione di lattati, con conseguente aumento degli idrogenioni e un aumento non lineare della ventilazione. La LT2 definisce il confine tra il dominio Hard e il dominio Severe, ed è il riferimento fisiologico per la prescrizione del HIIT, che si colloca per definizione al di sopra di quel limite. Nessuna stima indiretta è in grado di identificare LT1 e LT2 con l'accuratezza del CPET. Le due soglie LT1 e LT2 rappresentano quindi limiti non arbitrari di transizione metabolica nelle diverse intensità di esercizio ed hanno precisi equivalenti fisiologici.

VE/VCO_2 slope

La slope del rapporto ventilazione/produzione di CO_2 misura l'efficienza ventilatoria durante l'esercizio. In soggetti sani il valore è tipicamente inferiore a 30; nello SC aumenta progressivamente con la gravità della malattia. Il sistema di classificazione di Arena stratifica il rischio in quattro classi: Classe I (VE/VCO_2 slope ≤ 29,9); Classe II (30,0-35,9); Classe III (36,0-44,9); Classe IV (≥ 45,0, alto rischio)[19]. La VE/VCO_2 slope ha dimostrato valore prognostico superiore al VO_2peak in numerosi studi, con il vantaggio di non richiedere uno sforzo massimale[18].

Polso di ossigeno e Exercise Oscillatory Ventilation

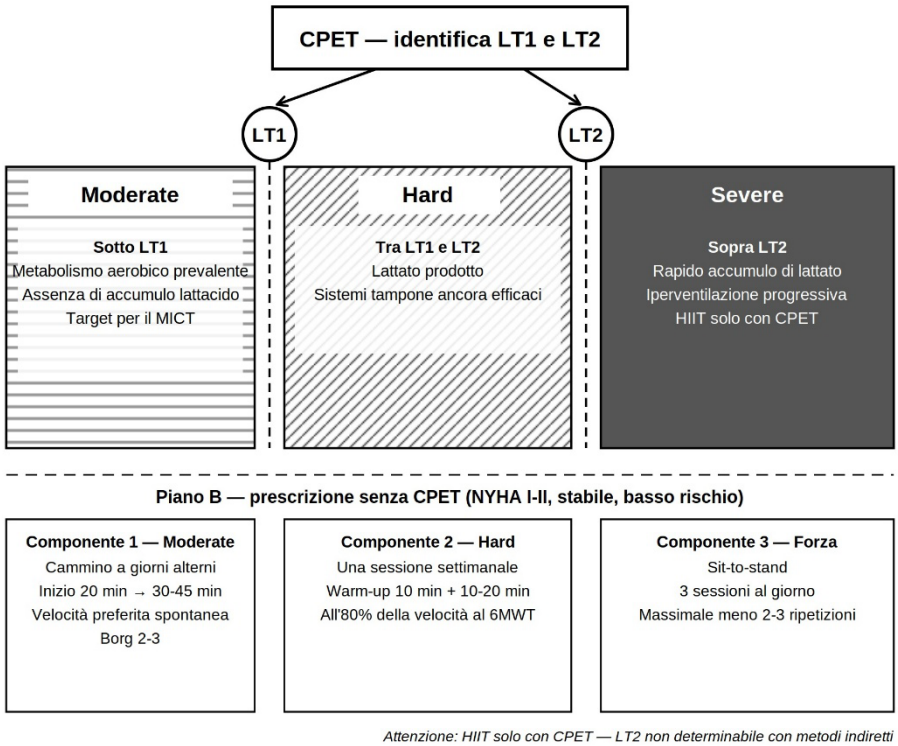
Il polso di O_2 (VO_2/FC), pur con alcune limitazioni, è un surrogato non invasivo della gittata sistolica. Nello SC tende ad appiattirsi precocemente durante l'esercizio incrementale, orientando verso la limitazione cardiaca centrale come fattore prevalente. L'EOV, definito come pattern oscillatorio della ventilazione con ampiezza > 15% della ventilazione media e durata > 60% del test, è associato a una prognosi significativamente peggiore (HR per eventi cardiovascolari maggiori 2,46)[15] ed è rilevabile esclusivamente con il CPET.

I TRE DOMINI DI INTENSITÀ E IL RUOLO INSOSTITUIBILE DEL CPET NELLA PRESCRIZIONE

In base alla posizione relativa rispetto alle due soglie ventilatorie, l'esercizio si colloca in uno dei tre domini metabolicamente distinti[6, 20] (**Figura 1**):

Figura 1

I tre domini di intensità dell'esercizio e la prescrizione del training nello scompenso cardiaco.



CPET: test cardiopolmonare da sforzo; LT1: prima soglia ventilatoria; LT2: seconda soglia ventilatoria; MICT: training aerobico a intensità moderata continua; HIIT: training ad intervalli ad alta intensità; 6MWT: 6 Minuti Walk Test; Borg: scala di percezione dello sforzo di Borg modificata (scala 0-10); NYHA: New York Heart Association.

– **Dominio Moderate:** al di sotto della LT1 con metabolismo a larga prevalenza aerobico e assenza di accumulo lattacido, dominio ottimale per il MICT
– **Dominio Hard:** tra LT1 e LT2 con produzione lattacida significativa ma compensazione dei sistemi tampone ematici ancora efficace
– **Dominio Severe:** al di sopra della LT2 con rapido accumulo di lattato, iperventilazione progressiva, dominio fisiologico del HIIT

Questi tre domini non sono intercambiabili. Il MICT nel dominio Moderate ottimizza le vie ossidative muscolari, la funzione endoteliale e la riduzione dell'ergoreflex; il HIIT nel dominio Severe massimizza lo stimolo sulla riserva contrattile miocardica e sulla biogenesi mitocondriale [6, 20].

Come si identificano con precisione i confini di questi tre domini nel singolo paziente con SC? Soltanto attraverso il CPET. La LT1 e la LT2 sono variabili individuali con dispersione enormemente ampia tra pazienti con caratteristiche cliniche simili. Studi su ampie casistiche di pazienti con malattia cardiovascolare, inclusa una quota rilevante con SC, hanno documentato che prescrivere l'intensità come percentuale della frequenza cardiaca massima (FCmax) o della riserva di frequenza cardiaca (rFC) classifica erroneamente il dominio metabolico in una proporzione rilevante di pazienti [8, 9]: in pratica, uno su tre o uno su due pazienti con SC riceve una prescrizione di intensità errata se guidata da metodi indiretti.

Le implicazioni sono bilaterali: alcuni pazienti ricevono una prescrizione insufficiente a produrre adattamenti significativi; altri ricevono una prescrizione di intensità eccessiva, con rischio di sovraccarico, intolleranza e abbandono del programma. Il CPET risolve questo problema alla radice: identificando direttamente LT1 e LT2 nel singolo paziente, fornisce le coordinate fisiologiche precise entro cui collocare l'intensità del training, indipendentemente dall'età, dalla terapia betabloccante e dal grado di decondizionamento [21, 22]. In questo senso il CPET non è solo uno strumento diagnostico o prognostico: è lo strumento prescrittivo per eccellenza.

TRAINING FISICO E PRESCRIZIONE INDIVIDUALIZZATA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Modalità di training: meccanismi e razionale fisiopatologico

Training aerobico a intensità moderata continua (MICT)

Il MICT consiste in sessioni di esercizio aerobico continuo nel dominio Moderate, al di sotto della LT1, di solito somministrato al cicloergometro o al treadmill. I meccanismi d'azione includono il miglioramento della funzione endoteliale, la riduzione delle resistenze vascolari periferiche, l'ottimizzazione della risposta cronotropa e l'aumento della densità mitocondriale con conseguente riduzione dell'ergoreflex [12]. Il MICT è la modalità con la maggiore evidenza di sicurezza e impatto sugli outcome clinici, inclusi i dati del trial HF-ACTION [2].

Training ad intervalli ad alta intensità (HIIT)

Il HIIT alterna brevi periodi ad alta intensità nel dominio Severe, al di sopra della LT2, a periodi di recupero, di solito nel dominio Moderate. Una recente meta-analisi su 15 RCT con 553 pazienti con SC ha dimostrato un miglioramento del VO_2peak significativamente superiore al MICT (differenza media 1,49 ml/kg/min; $p < 0,001$), con profilo di sicurezza comparabile [23]. Il HIIT è controindicato nei pazienti con SC grave (VO_2peak < 10 ml/kg/min, NYHA III-IV) e richiede obbligatoriamente una valutazione CPET prima della prescrizione, in quanto la LT2 non è determinabile con metodi indiretti.

Training di forza muscolare

La miopatia scheletrica dello SC, con atrofia delle fibre di tipo I, riduzione della forza e precoce sarcopenia, è un determinante indipendente della limitazione funzionale e della prognosi, spesso non adeguatamente affrontata dai soli programmi aerobici. Il training di forza muscolare, eseguito con carichi

progressivi al 60–80% del massimale su gruppi muscolari maggiori, migliora forza, massa muscolare e capacità funzionale nello SC [24]. La sua integrazione è raccomandata in tutti i pazienti con evidenza di debolezza muscolare o sarcopenia, come complemento al training aerobico. Evidenze crescenti suggeriscono che programmi riabilitativi che combinano training aerobico e training di forza muscolare producano benefici superiori rispetto al solo training aerobico in termini di capacità funzionale e qualità di vita nei pazienti con SC: una recente network meta-analisi su 33 RCT ha identificato il training combinato come la modalità di RC con la maggiore probabilità di essere la più efficace, misurata attraverso l'area sotto la curva di ranking cumulativo (SUCRA = 96%), per miglioramento del 6MWT, dei punteggi di qualità di vita e riduzione delle riospedalizzazioni [32]. Va tuttavia precisato che la revisione sistematica Cochrane del 2023 non documenta una differenza significativa negli outcome clinici hard, mortalità e ospedalizzazioni, tra programmi con e senza componente di forza [3], indicando che la superiorità del training combinato si esprime prevalentemente sul piano funzionale e sintomatologico.

DAL CPET ALLA PRESCRIZIONE INDIVIDUALIZZATA

Il documento di consenso ITACARE-P (2023) ha formalizzato il percorso dal CPET alla prescrizione strutturata del training in cardiologia riabilitativa italiana, identificando i parametri CPET essenziali: VO_2peak % del predetto, LT1, LT2, VE/VCO_2 slope, polso di O_2, EOV, e definendo un modello di referto standardizzato orientato alla prescrizione [21]. In questo modello il VO_2peak % del predetto orienta la scelta della modalità e l'intensità di partenza; la LT1 definisce il target per il MICT; la LT2 il target per il HIIT; la presenza di EOV o VE/VCO_2 slope > 45 impone un approccio più cauto; il polso di O_2 informa sulla riserva di gittata sistolica residua. Questa integrazione trasforma il CPET da strumento diagnostico a strumento prescrittivo.

UN APPROCCIO SUBOTTIMALE MA STRATEGICO PER IL CARDIOLOGO AMBULATORIALE

Prima di descrivere le opzioni disponibili in assenza di risorse complete, è necessario ribadire un principio non negoziabile: la riabilitazione cardiologica strutturata, con training fisico supervisionato e valutazione funzionale completa incluso il CPET, è indicata per tutti i pazienti con SC stabile in classe NYHA I-III [1]. L'invio formale a un programma riabilitativo ambulatoriale rimane un obiettivo clinico esplicito per ogni paziente con SC, indipendentemente dalle risorse del centro. Le strategie descritte in questa sezione non rappresentano alternative alla riabilitazione strutturata: rappresentano il miglior intervento possibile nell'attesa che ogni paziente possa accedervi. Allo stesso modo il CPET è l'unico strumento che permette di fenotipizzare diverse tipologie di pazienti con SC mettendo in luce il peso relativo dei vari possibili meccanismi limitanti l'esercizio. Per questa ragione la valutazione clinica del paziente con SC che ometta l'effettuazione di un CPET è incompleta.

Ribadito con forza questo, non possiamo nasconderci che nella pratica clinica quotidiana di molti avere accesso a questo strumento diagnostico non è semplice.

CHI PUÒ FARE A MENO DEL CPET (ALMENO INIZIALMENTE)

In pazienti con SC stabile a rischio clinico basso – NYHA I-II, terapia ottimizzata da almeno 3 mesi, assenza di ospedalizzazioni per SC nei 3 mesi precedenti, assenza di comorbilità limitanti maggiori – una prescrizione di training nel dominio Moderate è proponibile anche in assenza di CPET, come proposta clinica basata sull'esperienza degli autori in assenza di criteri validati in letteratura. Il CPET rimane invece irrinunciabile nelle seguenti situazioni:

– NYHA III o ospedalizzazione per SC negli ultimi 6 mesi

– Discordanza clinicamente significativa tra sintomi e dati obiettivi
– Comorbilità che limitano autonomamente la capacità di esercizio (BPCO moderata-severa, arteriopatia periferica sintomatica, ipertensione polmonare sospetta)
– Qualsiasi intenzione di prescrivere HIIT, mai senza CPET, non essendo la LT2 determinabile con metodi indiretti
– Fibrillazione atriale permanente o terapia betabloccante ad alte dosi in quanto i metodi di prescrizione del training FC-basati sono ulteriormente inaffidabili in questi pazienti [8, 9]

In questi casi l'invio a un centro con CPET disponibile, anche con tempi di attesa, è la scelta clinica corretta, non un'opzione tra le altre.

LA PRESCRIZIONE DEL TRAINING SENZA CPET: RAZIONALE FISIOLOGICO

Anche per questo aspetto è chiaro che un programma estensivo supervisionato in un centro di riabilitazione cardiologica ambulatoriale è l'opzione ottimale. Nel nostro paese la distribuzione geografica di questo tipo di strutture è però a macchia di leopardo e l'offerta riabilitativa è largamente insufficiente. In questo caso è possibile per lo specialista ambulatoriale provare a proporre una prescrizione dell'esercizio che il paziente effettui in autonomia. Una via di mezzo tra la raccomandazione generica di "fare un po' di movimento" e la partecipazione a un programma strutturato e supervisionato.

Per i pazienti a rischio basso, il cammino è l'intervento aerobico di prima scelta: accessibile, sicuro, studiato nella popolazione con SC, con dati di efficacia solidi anche in setting domiciliare [25, 26, 27]. L'attività del cammino è anche a ragione percepita dal paziente e dai suoi familiari come molto sicura, il che può favorire una effettiva aderenza alla prescrizione.

La struttura settimanale proposta si articola in tre componenti fisiologicamente distinte (Figura 1):

Componente 1 – Sessioni a giorni alterni nel dominio Moderate. Il razionale fisiopatologico si basa sull'osservazione che la velocità preferita spontanea di cammino, quella che il paziente adotta autonomamente su terreno piano, si colloca nel dominio Moderate, al di sotto della LT1, come confermato da dati preliminari del nostro gruppo ottenuti su 10 pazienti con SC stabile mediante CPET massimale al treadmill seguito da due distinti test a carico costante su treadmill, uno alla velocità preferita e uno alla velocità del 6MWT, con determinazione diretta degli scambi gassosi in entrambe le condizioni (Barsetti E et al., dati non pubblicati): la velocità preferita risultava sistematicamente al di sotto della LT1 identificata al CPET incrementale. La prescrizione consiste in sessioni a giorni alterni di cammino alla velocità preferita spontanea, con una durata iniziale di 20 minuti, con incremento progressivo di 5 minuti ogni 1-2 settimane fino a raggiungere i 30-45 minuti, in funzione della tolleranza individuale.

Il monitoraggio del numero di passi giornalieri, utile per guidare la progressione e verificare l'aderenza al programma, può oggi essere effettuato con facilità attraverso una delle tante applicazioni di rilevamento dell'attività fisica presenti di default sulla maggior parte degli smartphone moderni, strumenti ormai accessibili alla quasi totalità dei pazienti.

La disponibilità del contapassi permette di avere una valutazione nelle prime due o tre sessioni che serva da base, che può essere aumentata del 10% alla settimana, o del 5% nei pazienti più compromessi. I dati disponibili, anche se riferiti alla popolazione generale, indicano che benefici prognostici significativi emergono già a partire da incrementi molto modesti: ogni incremento di 1.000 passi al giorno, equivalente a circa 10-15 minuti di cammino a passo lento, è associato a una riduzione del 15% della mortalità per tutte le cause e del 7% della mortalità cardiovascolare [27].

Componente 2 – Una sessione settimanale nel dominio Hard. La velocità sostenuta durante il 6 Minuti Walk Test (6MWT) non rappresenta un esercizio submassimale come tradizionalmente ritenuto: studi del gruppo di Mapelli e Agostoni hanno dimostrato che il VO_2 misurato durante il 6MWT raggiunge e supera il VO_2peak da CPET in quasi metà dei pazienti più com-

promessi [28, 29], indicando che la velocità del 6MWT si colloca in prossimità della LT2. L'80% di questa velocità si posiziona pertanto nel dominio Hard, al di sopra della LT1 ma al di sotto della LT2. La prescrizione consiste in una sessione settimanale con warm-up di 10 minuti alla velocità preferita, seguita da 10-20 minuti all'80% della velocità del 6MWT (distanza in metri diviso 360 secondi, moltiplicata per 0,80). La durata della sessione aumenta di 5 minuti ogni 2 settimane, con Borg atteso tra 3 e 5. Chiaramente queste sessioni sono un po' più impegnative e possono essere introdotte nel programma dopo un periodo di familiarizzazione di training nel dominio Moderate.

Componente 3 – Training di forza con il sit-to-stand. La miopatia scheletrica degli arti inferiori, componente fisiopatologica centrale della limitazione all'esercizio nello SC, può essere affrontata anche in assenza di attrezzatura attraverso il sit-to-stand come esercizio di forza funzionale, modalità validata nell'ambito del programma multidominio REHAB-HF come componente efficace del training funzionale in pazienti anziani con SC acuto scompensato [30]. Il razionale clinico è semplice: in ambulatorio si osserva quante volte il paziente riesce ad alzarsi consecutivamente dalla sedia tenendo le braccia conserte sul petto, senza appoggiarsi; questo valore rappresenta il massimale funzionale individuale. La prescrizione consiste nell'eseguire tre sessioni quotidiane di alzate dalla sedia con 2–3 ripetizioni di riserva rispetto al massimale osservato, applicando la logica delle Repetitions in Reserve (RIR) [31] al training funzionale. Il numero di ripetizioni target viene rivalutato e incrementato ad ogni visita ambulatoriale. Questo approccio consente di affrontare la debolezza muscolare degli arti inferiori con costo zero, in qualsiasi contesto e senza rischi.

Questa struttura, sessioni a giorni alterni nel dominio Moderate, stimolo settimanale nel dominio Hard e training di forza funzionale quotidiano – è la prescrizione minima scientificamente ragionata che il cardiologo ambulatoriale può formulare senza CPET, con piena consapevolezza dei suoi limiti e con i trigger clinici chiari che indicano quando è necessario passare a una valutazione più completa.

CONCLUSIONI

Lo scompenso cardiaco dispone oggi di un arsenale terapeutico senza precedenti. Accanto alle terapie farmacologiche di comprovata efficacia, il training fisico supervisionato occupa un posto di diritto nella piramide terapeutica, con evidenze di classe IA e una capacità di ridurre mortalità e ospedalizzazioni di entità paragonabile alle molecole di più recente introduzione [1, 2, 3, 7]. Eppure meno di un paziente su quattro eleggibile viene avviato a un programma riabilitativo alla dimissione [4, 5]. Questo divario rappresenta uno degli sprechi terapeutici più rilevanti e più evitabili della cardiologia contemporanea.

Questo articolo ha cercato di argomentare che tale divario non è riducibile soltanto attraverso un miglioramento dell'accesso ai programmi riabilitativi, pur necessario, ma richiede un salto qualitativo nella cultura della prescrizione. Il training fisico nello SC non è un intervento "one size fits all": la sua efficacia dipende in modo critico dalla scelta della modalità, dell'intensità e del volume in funzione delle caratteristiche funzionali del singolo paziente e degli obiettivi che ci si propone. Un training prescritto nel dominio sbagliato non è terapeuticamente equivalente a uno prescritto nel dominio fisiologico corretto, anche se la forma esteriore del programma è identica.

L'identificazione dei tre domini di intensità richiede la conoscenza della posizione individuale delle soglie ventilatorie LT1 e LT2, informazione non derivabile con sufficiente precisione da metodi indiretti [8, 9]. Il CPET, attraverso la misurazione diretta degli scambi gassosi, è l'unico strumento in grado di fornire queste coordinate fisiologiche con la precisione necessaria per una prescrizione individualizzata ed efficace [6, 21, 22].

Il messaggio di questo articolo è semplice: il training fisico nello SC ha evidenze di classe IA perché è efficace; è efficace quando è ben prescritto; è ben prescritto quando si conosce la fisiologia di quello specifico paziente. La fisiologia del paziente si conosce con il CPET. Il cardiologo ambulatoriale che integra il CPET nella gestione del proprio paziente con

SC non sta aggiungendo un esame al percorso diagnostico: sta trasformando una raccomandazione di classe IA in una terapia realmente individualizzata.

Dichiarazione sull'uso di intelligenza artificiale

Nella preparazione del presente manoscritto gli autori hanno fatto ricorso al modello linguistico Claude (Anthropic) come strumento di supporto alla stesura, alla realizzazione grafica e alla revisione del testo. L'utilizzo si è limitato all'elaborazione linguistica e alla verifica formale del testo; tutte le scelte scientifiche, la revisione critica della letteratura, l'interpretazione dei dati e la responsabilità finale del contenuto pubblicato rimangono esclusivamente degli autori. Il contenuto generato con il supporto dell'IA è stato integralmente verificato, eventualmente corretto e approvato dagli autori.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368 PMID: 34447992.
2. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301: 1439-1450. DOI: 10.1001/jama.2009.454 PMID: 19351941.
3. Molloy CD, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure – 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 2263-2273. DOI: 10.1002/ejhf.3046 PMID: 37850321.
4. Urbinati S, Fattirolli F, Tramarin R, et al. Il progetto ISYDE (Italian SurveY on carDiac rEhabilitation): lo stato della cardiologia riabilitativa in Italia. Monaldi Arch Chest Dis. 2003; 60: 16-24. PMID: 12827829.
5. Keshvani N, Subramanian V, Wrobel CA, et al. Patterns of referral and postdischarge utilization of cardiac rehabilitation among patients hospitalized with heart failure: an analysis from the GWTG-HF Registry. Circ Heart Fail. 2023; 16: e010144. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010144 PMID: 37431671.
6. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20: 442-467. DOI: 10.1177/2047487312460484 PMID: 23104970.
7. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020; 396: 819-829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9 PMID: 32877652.
8. Milani JGPO, Milani M, Verboven K, Cipriano G, Hansen D. Exercise intensity prescription in cardiovascular rehabilitation: bridging the gap between best evidence and clinical practice. Front Cardiovasc Med. 2024; 11: 1380639. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1380639 PMID: 39257844.
9. Milani GO, Milani M, Cipriano GFB, Hansen D, Cipriano G Jr. Exercise intensity domains determined by heart rate at the ventilatory thresholds in patients with cardiovascular disease. BMJ Open Sport Exerc Med. 2023; 9: e001601. DOI: 10.1136/bmjsem-2023-001601 PMID: 37533593.
10. Hansen D, Abreu A, Doherty P, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29: 230-245. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab007 PMID: 34077542.
11. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 1092-1102. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00323-3 PMID: 8890800.
12. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. Circulation. 1996; 93: 940-952. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.940 PMID: 8598085.
13. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. Circulation. 2001; 104: 2324-2330. DOI: 10.1161/hc4401.098491 PMID: 11696473.
14. Giannoni A, Borrelli C, Gentile F, et al. Autonomic and respiratory consequences of altered chemoreflex function: clinical and therapeutic implications in cardiovascular diseases. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 642-656. DOI: 10.1002/ejhf.2819 PMID: 36907827.
15. Ribeiro GS, Deresz LF, Salvioni E, Hansen D, Agostoni P, Karsten M. Sensitivity and specificity of different exercise oscillatory ventilation definitions to predict 2-year major adverse cardiovascular outcomes in chronic heart failure patients. Int J Cardiol. 2022; 360: 39-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.041 PMID: 35623479.
16. Prokopidis K, Irlik K, Piaśnik J, et al. Prognostic impact of peak oxygen consumption in heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2025; 12: 3624-3642. DOI: 10.1002/ehf2.15391 PMID: 40680831.
17. Garcia Brás P, Gonçalves AV, Ferreira Reis J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the age of new heart failure therapies: still a powerful tool? Biomedicines. 2023; 11: 2208. DOI: 10.3390/biomedicines11082208 PMID: 37626712.
18. Puttini F, Pezzuto B, Vignati C. Cardiopulmonary exercise testing in the prognostic assessment of heart failure: from a standardized approach to tailored therapeutic strategies. Medicina (Kaunas). 2025; 61: 1770. DOI: 10.3390/medicina61101770 PMID: 39459557.
19. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO_2 and VE/VCO_2

slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. Am Heart J. 2004; 147: 354-360. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.07.014 PMID: 14760336.
20. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018; 20: 3-15. DOI: 10.1002/ejhf.979 PMID: 28925073.
21. Ruzzolini M, Ambrosetti M. Cardiopulmonary exercise testing in cardiac rehabilitation: from the reporting form to structured exercise prescription. A proposal from the Italian alliance for cardiovascular rehabilitation and prevention (Itacare-P). Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2023; 18: 200191. DOI: 10.1016/j.ijcrp.2023.200191 PMID: 37455787.
22. Sa Couto D, Lopes I, Oliveira MI, et al. Exercise intensity prescription in heart failure: a comparison of different physiological parameters. Rev Port Cardiol. 2025; 44: 361-371. DOI: 10.1016/j.repc.2024.07.010 PMID: 39053791.
23. Chen X, Zhang T, Hu X, et al. High-intensity interval training programs versus moderate-intensity continuous training for individuals with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2025; 106: 98-112. DOI: 10.1016/j.apmr.2024.05.028 PMID: 38862032.
24. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, Allen J, Levinger I. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — a meta-analysis. Int J Cardiol. 2017; 227: 413-423. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.023 PMID: 27889617.
25. Golbus JR, Gosch K, Birmingham MC, et al. Association between wearable device measured activity and patient-reported outcomes for heart failure. JACC Heart Fail. 2023; 11: 1380-1390. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.07.010 PMID: 37648431.
26. Doherty P, Harrison A, Keteyian SJ, et al. Acceptability, feasibility and preliminary evaluation of a novel, personalised, home-based physical activity intervention for chronic heart failure (Active-at-Home-HF): a pilot study. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 475-482. DOI: 10.1002/ejhf.1417 PMID: 30737870.
27. Stens NA, Bakker EA, Mathers JC, et al. Relationship of daily step counts to all-cause mortality and cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2023; 82: 1483-1494. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.07.029 PMID: 37793764.
28. Mapelli M, Salvioni E, Paneroni M, et al. Brisk walking can be a maximal effort in heart failure patients: a comparison of cardiopulmonary exercise and 6 min walking test cardiorespiratory data. ESC Heart Fail. 2022; 9: 812-821. DOI: 10.1002/ehf2.13761 PMID: 34821069.
29. Mapelli M, Salvioni E, Bonomi A, et al. Taking a walk on the heart failure side: comparison of metabolic variables during walking and maximal exertion. ESC Heart Fail. 2024; 11: 940-949. DOI: 10.1002/ehf2.14628 PMID: 38186016.
30. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. N Engl J Med. 2021; 385: 203-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2026141 PMID: 34233097.
31. Schoenfeld BJ, Grgic J, Van Every DW, Plotkin DL. Loading recommendations for muscle strength, hypertrophy, and local endurance: a re-examination of the repetition continuum. Sports (Basel). 2021; 9: 32. DOI: 10.3390/sports9020032 PMID: 33671664.
32. Hua C, Huang W, Chen Z, et al. Effects of exercise based cardiac rehabilitation delivery modes on chronic heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2024; 14: 31246. DOI: 10.1038/s41598-024-82397-9 PMID: 39695219.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Piero Clavario
E-mail: pieroclavario@hotmail.com

Sex Differences in Heart Failure: Toward Precision Medicine

Differenze di sesso nello scompenso cardiaco: verso una medicina di precisione

Alessandra Pratesi, MD, PhD

Internal Medicine, Pacini and San Jacopo Hospital, Pistoia

ABSTRACT

Heart failure (HF) is one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide, with an estimated prevalence projected to exceed 8.5 million cases in the United States by 2030. Despite similar lifetime risk between sexes, men and women exhibit profoundly distinct clinical phenotypes, pathophysiological substrates, and therapeutic responses. Women more frequently develop HF with preserved ejection fraction (HFpEF), predominantly of non-ischemic etiology, while men more often present with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) of ischemic origin. These differences have direct implications for diagnosis, risk stratification, and therapeutic management. This critical review analyzes the main available evidence on sex and gender differences in HF, with particular attention to pathophysiological bases, disparities in the diagnostic-therapeutic pathway, and unresolved gaps in clinical research.

Keywords: Heart failure; Sex differences; Gender medicine; Pharmacotherapy.

INTRODUCTION

Heart failure is one of the leading causes of morbidity, mortality, and hospitalization worldwide. In the United States, its prevalence is currently estimated at over 6.5 million adults, with projections indicating it will exceed 8.5 million cases by 2030, driven by population aging, increasing post-myocardial infarction survival, and the spread of metabolic comorbidities such as obesity, type 2 diabetes mellitus, and arterial hypertension [1]. In Europe, similar estimates indicate a prevalence of 2-3% in the general adult population, with peaks exceeding 10% in those over 70, and an impact on national healthcare systems estimated at 2-3% of total hospital costs [2]. In Italy, approximately 600,000 people suffer from HF, with an estimated doubling of prevalence for each decade of life (reaching approximately 10% after age 65). Real-world data show that while in the 45-65 and 65-74 age groups most hospitalizations for heart failure involved male patients, among older subjects hospitalized for HF, women are numerically predominant, with an overall higher in-hospital mortality rate for women [3].

Despite lifetime HF prevalence being substantially similar between sexes, the phenotypic distribution is profoundly asymmetric. Data from the Get With The Guidelines – Heart Failure (GWTG-HF) registry, which analyzed 155,670 patients aged ≥65 years with an index hospitalization for acute HF, show that HFpEF (HF with preserved ejection fraction, LVEF ≥ 50%) is markedly predominant in women (66.6% vs. 33.4% in men), while HFrEF (HF with reduced ejection fraction, LVEF < 40%) is prevalent in men (59.3% vs. 40.7%) [4]. This asymmetry is not coincidental but reflects profound differences in pathophysiology, etiology, and natural history of the disease between the two sexes, with obvious implications for diagnostic and therapeutic management.

Women develop HF at a significantly more advanced mean age compared to men, with a peak incidence shifted to the post-menopausal period [5]. This

delay does not imply lower biological vulnerability but rather a different risk profile: in women, HF more often emerges from a substrate of uncontrolled arterial hypertension, aortic stiffness, coronary microvascular dysfunction, and concentric left ventricular remodeling, rather than from post-ischemic myocardial necrosis that dominates the male natural history [6, 7].

These differences have direct implications for diagnosis, risk stratification, and therapeutic management. However, international guidelines still do not provide sex- and gender-oriented recommendations. This is because the current body of evidence upon which recommendations are based was built predominantly on male populations.

PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF SEX DIFFERENCES IN HEART FAILURE

The pathophysiological differences between men and women in HF cannot be reduced to a single biological variable but derive from the complex interaction of structural, hormonal, vascular, inflammatory, metabolic, and genetic factors. Understanding these mechanisms is the essential premise for precision medicine that takes into account aspects related to biological sex.

The female and male heart present relevant structural differences detectable even at a young age, which become accentuated with aging, independent of the presence of manifest pathology. Women have systematically smaller left ventricular volumes compared to men for the same body surface area, with a baseline ejection fraction (LVEF) that is higher and tends to increase further with age – a trajectory opposite to that of males [8, 9].

Regarding remodeling, in women, arterial hypertension and chronic pressure overload predominantly induce concentric remodeling: increased relative wall thickness, reduced ventricular chamber volume, and increased indexed mass. This pattern is associated with diastolic stiffness, reduced ventricular compliance, and predisposition to diastolic dysfunction with preserved LVEF [10]. Concurrently, women show a more marked reduction in longitudinal contraction velocity (global longitudinal strain, GLS) with age, despite preservation of conventionally measured LVEF, indicating subclinical systolic dysfunction that precedes and coexists with diastolic dysfunction in HFpEF. This finding has relevant diagnostic implications, as isolated LVEF assessment may underestimate the degree of functional impairment in women [8, 9]. In men, ischemic stimulus and post-infarction volume overload predominantly induce eccentric remodeling: ventricular chamber dilation, reduction of relative wall thickness, myocardial thinning, and progressive LVEF reduction. This pattern represents the pathophysiological substrate of HFrEF of ischemic etiology [5, 11].

Sex hormones, as is well known, also play a fundamental role in cardiovascular system development. In particular, estrogens – and among these, estradiol – exert a widely documented cardioprotective role through regulation of myocardial fibrosis [12, 13], modulation of endothelial function [13], promoting fatty acid oxidation and mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes [13], and through anti-inflammatory effects [12]. On the other hand, elevated androgen levels in young men favor eccentric remodeling in response to overload and increase vulnerability to coronary atherosclerosis through pro-inflammatory effects on lipid metabolism and platelet function. The androgenic paradox in male HF – cardioprotective at physiological concentrations but associated with increased risk in marked excess or deficiency – represents an area of research still under investigation [7, 11].

Finally, coronary microvascular dysfunction (CMD) – defined as reduced coronary flow reserve and/or increased microvascular resistance in the absence of significant epicardial stenoses – is a key pathophysiological mechanism in female HFpEF, with significantly higher prevalence compared to men [14]. The underlying mechanisms include myocardial capillary rarefaction, endothelial dysfunction, inflammation and perivascular fibrosis, and microvascular vasospasm [15]. This substrate explains, at least in part, why

women with HF have "normal" coronary arteries on conventional coronary angiography while manifesting significant functional ischemia.

These are some of the most important mechanisms that justify, at least partially, the clinical and pathophysiological differences of heart failure between the two sexes.

SEX-SPECIFIC CLINICAL CONDITIONS AS RISK FACTORS FOR HEART FAILURE

Certain cardiovascular conditions manifest preferentially or exclusively in women and contribute significantly to the risk of developing HF over the course of life.

Peripartum cardiomyopathy (PPCM): represents a form of dilated cardiomyopathy that typically manifests in the last month of pregnancy or in the first 5 months postpartum in women without previously known heart disease. Incidence varies significantly by geographic region (1:100 in Nigeria, 1:3,000-4,000 in the United States and Europe). Risk factors include advanced maternal age, multiparity, twin pregnancies, preeclampsia, and African ethnicity [16]. Pathogenesis involves antiangiogenic factors, oxidative stress, and prolactin, which is cleaved into a cardiotoxic fragment.

Takotsubo syndrome: also known as stress cardiomyopathy or "broken heart syndrome," predominantly affects post-menopausal women (90% of cases). It is characterized by transient apical akinesis with a "flask-like" appearance of the left ventricle, often precipitated by intense emotional or physical stress [17]. Pathophysiology involves an exaggerated response to catecholamines and possible microvascular dysfunction. Although traditionally considered benign, recent studies have demonstrated an in-hospital mortality rate of 4-5% and a non-negligible risk of recurrence.

Non-obstructive coronary artery disease (MINOCA) and microvascular dysfunction: in women presenting with acute coronary syndrome, the prevalence of MINOCA is four to five times higher than in men. A study of over 8,000 women undergoing coronary angiography for suspected ischemic heart disease demonstrated that 60% did not have significant obstructive stenoses [18]. Ischemic myocardial damage in the absence of significant epicardial stenoses – mediated by coronary spasm, embolizing thrombus, and CMD – can lead to residual systolic dysfunction and HF [14].

Preeclampsia and hypertensive pregnancy complications: women with a history of preeclampsia have a two- to three-fold higher risk of HF compared to the general population, due to persistent effects on vascular and cardiac structure even decades after pregnancy [19].

Rheumatic and degenerative mitral valve disease: more frequent in women across all age groups, it represents a relevant etiology of HF with preserved or reduced LVEF, often underdiagnosed and treated late [11].

Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Women have greater susceptibility to chemotherapy-induced cardiotoxicity, such as from anthracyclines and trastuzumab, with relevant implications considering the high prevalence of malignancies treated with cardiotoxic agents.

The body of evidence described allows us to outline two prevalent pathophysiological profiles, which synthesize the most frequent pathways toward HF in the two sexes:

Female profile – HFpEF:

Aging → estrogen loss → arterial stiffness + endothelial dysfunction → increased afterload → concentric remodeling → diastolic dysfunction. Superimposed on this is a second axis: metabolic comorbidities (obesity, diabetes, metabolic syndrome) → chronic systemic inflammation → CMD → diffuse interstitial fibrosis → cardiomyocyte dysfunction. The two axes converge in the HFpEF phenotype with exercise intolerance, congestion, and elevated filling pressures [8, 10, 15].

Male profile – HFrEF:

Accelerated coronary atherosclerosis (due to androgenic effects and lower estrogenic protection) → ischemic necrosis → eccentric remodeling → ventricular dilation → LVEF reduction → neurohormonal

activation → further adverse remodeling → HFrEF [7, 11].

These profiles are not exclusive – men can develop HFpEF and women can develop HFrEF – but they represent the most prevalent pathophysiological trajectories in the respective sexes and constitute the rational basis for differences in therapeutic strategies.

DIAGNOSIS

Several studies have documented a diagnostic delay in women with HF, attributable to:

- Atypical symptom presentation
- Lower clinical suspicion for cardiac pathology in women
- Attribution of symptoms to non-cardiac causes (anxiety, depression, menopause)
- Possible underestimation of symptoms by the patients themselves

An analysis of the PINNACLE registry demonstrated that women with a new HF diagnosis have a lower probability of being referred for specialist cardiology evaluation [20].

BIOMARKERS

Natriuretic peptides (BNP, NT-proBNP) represent the cornerstone of biochemical HF diagnosis, but their interpretation requires sex-specific considerations. In healthy subjects, women have BNP and NT-proBNP concentrations 15-20% higher than age-matched men. This difference persists even in the presence of HF, suggesting that diagnostic cut-offs may require adjustment [21]. Obesity is associated with paradoxically lower natriuretic peptide levels, with potential reduction in diagnostic sensitivity [22]. This phenomenon is more relevant in women given the higher prevalence of HFpEF in a metabolic context.

Troponin also shows different values between the two sexes, with different predictive values for incidence and prognosis (**Table 1**) [23, 24].

Table 1
Adapted from [23] and [24].

	Circulating Levels	Predictive Value for HF Incidence	Predictive Value for Composite Outcome in HF
Natriuretic peptides	In the general population, women have higher circulating levels than men; in HF, levels are equal	Men > Women (RR 4.25 vs. 2.44, p < 0.001)	Men > Women (HR 1.74 vs. 1.17)
Cardiac troponin	Circulating levels higher in men than in women, both in the general population and in HF	Men = Women	Men > Women (HR 3.33 vs. 1.35)

Despite this evidence, current guidelines do not recommend sex-differentiated cut-offs in clinical practice, mainly for reasons of practical simplicity.

CARDIAC IMAGING

Echocardiography: Ejection fraction assessment, a cardinal parameter in HF classification, presents sex-specific limitations. Normal EF values are higher

in women (≥ 54%) compared to men (≥ 52%) according to ASE/EACVI recommendations [25]. This implies that an EF of 50% could represent mild systolic dysfunction in a woman but be normal in a man.

Global longitudinal strain (GLS) assessment can identify subclinical systolic dysfunction before EF decreases, with potential utility in women. GLS normal values also differ by sex (more negative in women).

Diastolic assessment is crucial in women given the higher prevalence of HFpEF. Echocardiographic parameters of diastolic function (E/e', left atrial volume, tricuspid regurgitation velocity) should be interpreted in the overall clinical context.

Cardiac magnetic resonance imaging: The gold standard for quantification of volumes, mass, and ejection fraction, it also provides information on tissue characterization (fibrosis, edema, infiltration). Reference values are sex-specific and should be used in interpretation [26].

PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL THERAPY

A systematic analysis by Tahhan et al., published in JAMA Cardiology in 2018, documented that in the major randomized trials on HFrEF conducted between the 1990s and 2018 – including SOLVD, MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS, PARADIGM-HF, and EMPHASIS-HF – the mean proportion of female participants was 20-30%, with minimum peaks of 13% in some studies [27]. The consequences of this imbalance are clinically relevant: subgroup analyses by sex, while demonstrating in almost all trials a direction of benefit consistent with that observed in men, suffer from low statistical power, limiting the ability to detect differences in effect size or drug safety. Wang et al., in a meta-analysis of 84,818 patients published in Heart Failure Reviews in 2023, demonstrated how efficacy estimates for beta-blockers, ARNI, and MRA vary significantly between sexes when power is sufficient to detect them [28]. This finding underscores the need for prespecified sex-based analyses as a regulatory standard rather than a secondary option.

However, gathering the evidence currently available in the literature, some significant differences can be highlighted, often overlooked but useful in daily clinical practice.

ACE inhibitors: Meta-analyses of historical trials (CONSENSUS, SOLVD, SAVE) suggest a consistent mortality benefit in both sexes, although sex interaction does not reach statistical significance in subgroup analyses, mainly due to low statistical power. Women have a higher incidence of dry cough (15-20% vs. 5-10%), likely related to differences in bradykinin metabolism.

ARBs: Represent an alternative in case of ACE inhibitor intolerance. Data from Val-HeFT and CHARM suggest comparable efficacy between sexes.

ARNI (sacubitril/valsartan): The PARADIGM-HF trial enrolled 8,442 patients with HFrEF, of whom 22% were women. Subgroup analysis demonstrated consistent benefit in both sexes on cardiovascular mortality and HF hospitalization, without significant interaction [29]. Women treated with sacubitril/valsartan showed a 28% relative risk reduction in cardiovascular death or hospitalization compared to enalapril. It should also be noted that in HFpEF, PARAGON-HF showed a sex-dependent effect: in women (52% of the enrolled population) the benefit on reduction of HF hospitalizations and cardiovascular mortality was statistically significant (HR 0.73; 95% CI 0.59-0.90), while in men the effect did not reach significance (HR 1.03; 95% CI 0.84-1.25; p for interaction = 0.017) [30].

Mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone have demonstrated mortality benefits in HFrEF (RALES, EMPHASIS-HF). Subgroup analyses suggest efficacy in both sexes, but women may be more susceptible to hyperkalemia, requiring more careful monitoring. Spironolactone can cause gynecomastia in men but has no specific endocrine effects in women.

Beta-blockers: Beta-blockers (carvedilol, bisoprolol, metoprolol succinate, nebivolol) represent a cornerstone of HFrEF therapy. Meta-analyses of trials (CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS) demonstrate mortality benefit in both sexes, although some analyses suggest a quantitatively smaller

effect in women. A meta-analysis published in 2020 on over 13,000 patients showed a mortality reduction of 29% in men vs. 19% in women [31]. This difference may reflect different etiology (less ischemic heart disease in women) or pharmacokinetic and pharmacodynamic differences. However, the BIOSTAT-CHF study highlighted an important pharmacodynamic difference: the nadir of death or hospitalization risk in men is reached at 100% of the target dose, while in women it is observed at 50% of the target dose, with a relative risk approximately 30% lower [30]. This finding suggests that aggressive titration to the maximum tolerated dose may not be necessary – and potentially counterproductive – in women. A small study [32] also showed that CYP2D6-dependent beta-blockers (metoprolol, carvedilol, sotalol, propranolol) have considerably higher plasma concentrations in women, with consequent greater side effects requiring hospitalization (syncope; Stokes-Adams syndrome; marked bradycardia, AV block, and other arrhythmias; hypoglycemia; hypotension).

For both beta-blockers and ACE inhibitors/ARBs, evidence seems to demonstrate achievement of an effective dose without additional mortality reduction benefit, but with increased side effects, at half the doses validated by trials [33].

SGLT2 inhibitors: SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin) represent the most significant recent addition to HF therapy, with the peculiarity of being effective in both HFrEF and HFpEF. Both the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials demonstrated a significant reduction in the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization, with consistent benefit in sex subgroup analyses [34]. In HFpEF studies as well (EMPEROR-Preserved and DELIVER), subgroup analyses demonstrated benefit in both sexes, with an interesting trend toward a greater effect in women in the DELIVER trial (interaction $p = 0.09$) [34].

This finding is particularly relevant considering the higher prevalence of HFpEF in women and the scarcity of therapeutic alternatives. However, close attention must be paid to therapeutic counseling and monitoring, as women have an increased risk of genitourinary infections (mycotic vulvovaginitis).

Digoxin: The DIG study suggested a possible increase in mortality in women treated with digoxin, correlated with higher serum concentrations. A post-hoc analysis identified a therapeutic target digoxin level of 0.5-0.9 ng/mL, with the recommendation to maintain levels at the lower end of the range in women [35].

Ivabradine: Effective in reducing hospitalizations in HFrEF in sinus rhythm with heart rate ≥70 bpm. Data from the SHIFT trial do not show significant sex interactions [35].

Vericiguat: The VICTORIA study demonstrated modest benefits in high-risk HFrEF patients. Female representation was 24%, with consistent benefit in subgroup analyses [36].

Implantable devices and interventional procedures: ICD and CRT implantation remains significantly less frequent in women, despite formal indications being the same. Subgroup analyses suggest that women with HFrEF and left bundle branch block respond at least equivalently – and in some case series superiorly – to CRT compared to men, with greater regression of reverse remodeling [30].

Cardiac rehabilitation: Cardiac rehabilitation (CR) represents a fundamental pillar in the non-pharmacological treatment of heart failure, recommended with Level 1 evidence by major international guidelines [37]. Although recent studies confirm that women enrolled in CR protocols achieve improvements in functional capacity (peak VO2) and quality of life comparable to or even superior to their male counterparts, global enrollment rates and long-term adherence remain critically lower due to socio-cultural barriers, family caregiving responsibilities, and insufficient personalization of workloads [38]. Therefore, it is mandatory to implement gender-specific rehabilitation strategies that integrate flexible organizational models – such as home-based telerehabilitation – and targeted interventions for psychosocial support and treatment of depressive states with high prognostic impact, in order to bridge the epidemiological gap and optimize clinical outcomes in patients affected by this complex syndrome.

CONCLUSIONS

Sex-specific differences in heart failure are clinically relevant and pervade every aspect of the disease, from epidemiology to prognosis. Women develop HF later, more frequently present with HFpEF, have often atypical symptoms, and report worse quality of life, while paradoxically enjoying better survival compared to men.

Therapeutic evidence, although limited by female underrepresentation in trials, supports the efficacy of recommended therapies in both sexes, with the need for specific pharmacokinetic considerations that justify a more gradual titration approach in women.

The documented disparities in treatment access represent a critical area for intervention to improve outcomes. Clinicians must integrate knowledge of sex-specific differences into daily practice, maintaining a high index of suspicion for HF in women with atypical symptoms, individualizing therapy based on patient characteristics, and ensuring equitable access to all recommended therapeutic options.

Cardiovascular medicine is progressively recognizing the importance of a sex-aware approach. The goal is to develop diagnostic and therapeutic algorithms that consider the specificities of both sexes, overcoming the "one size fits all" paradigm derived from predominantly male populations.

BIBLIOGRAFIA

1. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2023; 29: 1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Heart failure and its peculiarities in women. Document from the Gender Medicine Observatory of the Italian National Institute of Health, 25/02/2024.
4. Breathett K, Leng I, Forman DE, et al. Sex differences in long-term outcomes following acute heart failure hospitalization: findings from the Get With The Guidelines – Heart Failure Registry. Circ Heart Fail. 2024. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011123.
5. Chandra A, Skali H, Claggett B, et al. Race- and gender-based differences in cardiac structure and function and risk of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 355-368. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.045.
6. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in heart failure. Int J Heart Fail. 2020; 2: 157-181. DOI: 10.36628/ijhf.2020.0004.
7. Lala A, Tayal U, Hamo CE, et al. Sex differences in heart failure. J Card Fail. 2022; 28: 477-498. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.10.006.
8. Ebong IA, Gill A, Appiah D, Mauricio R. Sex differences in the presentation, pathophysiology, and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2025; 30: 1045-1059. DOI: 10.1007/s10741-025-10528-9.
9. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018; 138: 198-205. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
10. Pagnoni G, Grossule F, Maini A, et al. Gender-specific differences in diastolic dysfunction and HFpEF: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic strategies. J Cardiovasc Dev Dis. 2025; 12: 213. DOI: 10.3390/jcdd12060213.
11. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. Int J Heart Fail. 2020; 2: 157-181. DOI: 10.36628/ijhf.2020.0004.
12. Sickinghe AA, Korporaal SJA, den Ruijter HM, Kessler EL. Estrogen contributions to microvascular dysfunction evolving to heart failure with preserved ejection fraction. Front Endocrinol. 2019; 10: 442. DOI: 10.3389/fendo.2019.00442.
13. Sabbatini AR, Kararigas G. Estrogen-related mechanisms in sex differences of hypertension and target organ damage. Biol Sex Differ. 2020; 11: 31. DOI: 10.1186/s13293-020-00306-5.
14. Smereka Y, Ezekowitz JA. HFpEF and sex: understanding the role of sex differences. Can J Physiol Pharmacol. 2024; 102: 465-475. DOI: 10.1139/cjpp-2023-0403.
15. Paulus WJ, 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. 2013; 62: 263-271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
16. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 827-843. DOI: 10.1002/ejhf.1493.
17. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J. 2018; 39: 2032-2046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076.
18. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome

Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(3 Suppl): S21-S29. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.084.
19. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. Circulation. 2014; 130: 703-714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664.
20. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 1259-1267. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038.
21. Lam CS, Cheng S, Choong K, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 618-626. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.042.
22. Vergaro G, Gentile F, Meems L, et al. NT-proBNP for risk prediction in heart failure: identification of optimal cutoffs across body mass index categories. JACC Heart Fail. 2021; 9: 653-663. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.05.014.
23. Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, de Boer RA. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. Eur J Heart Fail. 2020; 22: 775-788. DOI: 10.1002/ejhf.1771.
24. Lau ES, Binek A, Parker SJ, et al. Sexual dimorphism in cardiovascular biomarkers: clinical and research implications. Circ Res. 2022; 130: 578-592. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319916.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28: 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
26. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson. 2015; 17: 29. DOI: 10.1186/s12968-015-0111-7.
27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
28. Lee SY, Park SM. Sex differences in diagnosis and treatment of heart failure: toward precision medicine. Korean J Intern Med. 2025; 40: 196-207. DOI: 10.3904/kjim.2024.338.
29. Tahhan AS, Vaduganathan M, Greene SJ, et al. Enrollment of older patients, women, and racial and ethnic minorities in contemporary heart failure clinical trials: a systematic review. JAMA Cardiol. 2018; 3: 1011-1019. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2559.
30. Wang N, Evans J, Sawant S, et al. Sex-specific differences in the efficacy of heart failure therapies: a meta-analysis of 84,818 patients. Heart Fail Rev. 2023; 28: 949-959. DOI: 10.1007/s10741-022-10282-w.
31. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. BMJ. 2016; 353: i1855. DOI: 10.1136/bmj.i1855.
32. Thürmann PA, Haack S, Werner U, et al. Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 551-553. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.08.004.
33. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al; ASIAN-HF investigators; Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. Lancet. 2019; 394: 1254-1263. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1.
34. Rivera FB, Tang VAS, De Luna DV, et al. Sex differences in cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors in heart failure randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J Plus. 2023; 26: 100261. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100261.
35. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Sex-related differences in the pharmacological treatment of heart failure. Pharmacol Ther. 2022; 229: 107891. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107891.
36. Lam CSP, Piña IL, Zheng Y, et al; VICTORIA Study Group. Age, sex, and outcomes in heart failure with reduced EF: insights from the VICTORIA trial. JACC Heart Fail. 2023; 11: 1246-1257. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.06.020.
37. Coutinho T, Khadang S, Adedinsewo D, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Sports Cardiology Science Committee. Cardiac rehabilitation in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2025; 152: e376-e390. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001379.
38. Ostrominski JW, DeFilippis EM, Bansal K, et al. Contemporary American and European guidelines for heart failure management: JACC: Heart Failure Guideline Comparison. JACC Heart Fail. 2024; 12: 810-825. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.02.020.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Alessandra Pratesi
E-mail: alessandra.pratesi@uslcentro.toscana.it

Modelli di gestione ambulatoriale e domiciliare dello scompenso di cuore

Outpatient and home management models of heart failure

Ugo Oliviero

ARCA Campania

ABSTRACT

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali cause di mortalità e riospedalizzazione, soprattutto nella fase vulnerabile successiva alla dimissione ospedaliera. Nonostante l'efficacia dimostrata delle terapie evidence-based, l'aderenza terapeutica nei pazienti con insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione rimane subottimale. ARCA Campania ha promosso due studi prospettici finalizzati a migliorare la gestione ambulatoriale dello scompenso cardiaco cronico. Nel primo studio, pazienti fragili seguiti con programmi domiciliari comprensivi di ecocardiografia periodica non hanno mostrato differenze significative negli endpoint cardiovascolari rispetto ai controlli, pur evidenziando un numero di eventi inferiore all'atteso. Nel secondo studio, un follow-up cardiologico stretto ha determinato un miglioramento dell'aderenza terapeutica e una riduzione degli eventi cardiovascolari indipendentemente dall'esecuzione periodica dell'ecocardiografia. Sulla base di tali risultati, è stato sviluppato un modello integrato di gestione territoriale condiviso tra Medici di Medicina Generale, cardiologi ospedalieri e ambulatoriali e personale infermieristico. Le future Case di Comunità, previste dal PNRR, rappresentano il contesto ideale per implementare questo approccio multidisciplinare, integrando telemonitoraggio, continuità assistenziale e gestione personalizzata dei pazienti cronici. Le evidenze disponibili confermano che il telemonitoring riduce mortalità e ospedalizzazioni, configurandosi come uno strumento strategico nella gestione dello scompenso cardiaco cronico.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Telemonitoring; Continuità assistenziale; Case di Comunità; Aderenza terapeutica.

Heart failure remains a major cause of mortality and rehospitalization, particularly during the vulnerable post-discharge phase. Despite the proven efficacy of evidence-based therapies, treatment adherence in patients with heart failure with reduced ejection fraction remains suboptimal. ARCA Campania conducted two prospective clinical studies aimed at improving the outpatient management of chronic heart failure. In the first study, frail patients enrolled in home-care programs including periodic echocardiographic monitoring showed no significant differences in cardiovascular endpoints compared with controls, although the overall number of adverse events was lower than expected. In the second study, close cardiologic follow-up improved guideline adherence and reduced cardiovascular events regardless of the routine use of periodic echocardiography. Based on these findings, an integrated territorial care model involving general practitioners, outpatient and hospital cardiologists, and nursing staff was developed. The future Community Health Centers established under the Italian National Recovery and Resilience Plan (PNRR) may represent the ideal setting for implementing this multidisciplinary approach, integrating telemonitoring, continuity of care, and personalized management of chronic patients. Current evidence supports telemonitoring as an effective strategy for reducing mortality and hospitalizations in chronic heart failure patients.

Keywords: *Heart failure; Telemonitoring; Continuity of care; Community Health Centers; Treatment adherence.*

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali cause di mortalità e riospedalizzazione, soprattutto nella fase vulnerabile successiva alla dimissione ospedaliera. La mortalità per scompenso cardiaco, infatti, è del 4-6% in corso di ricovero ospedaliero, del 10-30% nella così detta fase vulnerabile post-dimissione (da 0 a 3 mesi), del 40-50% nel periodo da 3 mesi a 5 anni, fase della cronicizzazione, la cui gestione è essenzialmente ambulatoriale [1-8]. Peraltro, è ben noto che la prognosi dei pazienti scom-

pensati è strettamente legata alla precocità ed alla intensità delle cure intraospedaliere: una rapida titolazione ed un corretto uso dei trattamenti evidence-based comporta una riduzione degli eventi nel corso dei primi 6 mesi dopo la dimissione [9]. Nonostante questi dati ormai acclarati, la aderenza alla terapia nei pazienti con insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione (HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction) è subottimale, in particolare per quanto riguarda gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) e gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) [10] anche se non mancano dati più incoraggianti [11]. In realtà l'aderenza alla terapia, per quanto riguarda gli SGLT2ì, è strettamente legata al periodo in cui è stato realizzato lo studio clinico, essendo minima negli studi di qualche anno fa, quando ancora non era stata liberalizzata la prescrizione delle gliflozine [12]. Questo è un punto cruciale: non è possibile ipotizzare alcun modello virtuoso di gestione ambulatoriale e domiciliare di scompenso cardiaco se contestualmente non vengono aboliti i piani terapeutici, massimi responsabili dell'inerzia con cui, ad esempio si titola il sacubitril-valsartan nella HFrEF. Ed è una battaglia identitaria dell'ARCA, che ha proposto in tutte le sedi decisionali l'abolizione dei piani terapeutici relativi ai famaci utilizzati nel trattamento delle malattie cardiovascolari croniche.

Per migliorare l'aderenza alla terapia dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, ARCA Campania ha disegnato e realizzato 2 studi clinici prospettici. Il primo si focalizzava sulla possibilità di migliorare la storia naturale dei pazienti scompensati adottando dei programmi di ecocardiografia domiciliare. E così 118 pazienti, ospedalizzati durante l'anno precedente per riacutizzazione di insufficienza cardiaca, dimessi in III classe NYHA e che non potevano facilmente raggiungere il distretto sanitario di pertinenza (tutti abitanti nel centro storico di Napoli con la sua particolare architettura), furono seguiti per 18 mesi con programmi di gestione domiciliare, uno che includeva periodici ecocardiogrammi eseguiti al domicilio del paziente. Alla fine dei 18 mesi di follow up non si osservarono differenze significative per quanto riguarda l'end point primario (riospedalizzazioni per riacutizzazione di insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari maggiori) né per quanto riguarda l'end point secondario (eventi trattati a casa e morte per cause cardiovascolari) né per il composito di morte cardiovascolare più ospedalizzazioni. E tuttavia, in un campione di pazienti compromessi (almeno una ospedalizzazione nell'anno precedente l'inizio dello studio e dimissione in classe III NYHA) gli eventi avversi durante il follow up risultarono pochi rispetto all'atteso [13].

L'altro studio costituiva il follow up del nostro registro ALERT-HF [14], finalizzato a caratterizzare l'aderenza alla terapia in una popolazione di 528 pazienti con HFrEF. Quattrocentotrentasei dei 528 pazienti del registro ALERT HF accettarono di partecipare alla seconda fase dello studio [15], e vennero suddivisi in 2 gruppi: il gruppo A, seguito con controlli trimestrali cardiologici ed anche con ecocardiografie semestrali, ed il gruppo B, seguito soltanto con controlli trimestrali cardiologici. Il numero di eventi vascolari che avvennero durante il follow up di 3 anni risultò simile in entrambi i gruppi: vi furono 78 ospedalizzazioni (37 nel gruppo A, 41 nel gruppo B), 9 eventi vascolari trattati a casa (4 nel gruppo A e 5 nel gruppo B) e 16 morti cardiovascolari (9 e 7, rispettivamente). L'aderenza alla terapia migliorò sensibilmente in entrambi i gruppi rispetto alla valutazione iniziale, senza differenze significative. I risultati del nostro studio ci consentirono di concludere che uno stretto follow up dei pazienti con insufficienza cardiaca è associato ad un più basso numero di eventi rispetto all'atteso e ad un miglioramento dell'aderenza alle linee guida, mentre l'ecocardiografia periodica non modificava questi risultati. In entrambi gli studi clinici eseguiti si registrava in definitiva il fenomeno del "no finding" ma, in entrambi i casi, gli eventi cardiovascolari risultarono veramente pochi, sia in una popolazione in III classe NYHA seguita per 18 mesi, sia in una popolazione in II-III classe NYHA seguita per 3 anni. Il controllo periodico eseguito dal cardiologo di fiducia sembrava garantire una storia naturale migliore nei pazienti con insufficienza cardiaca.

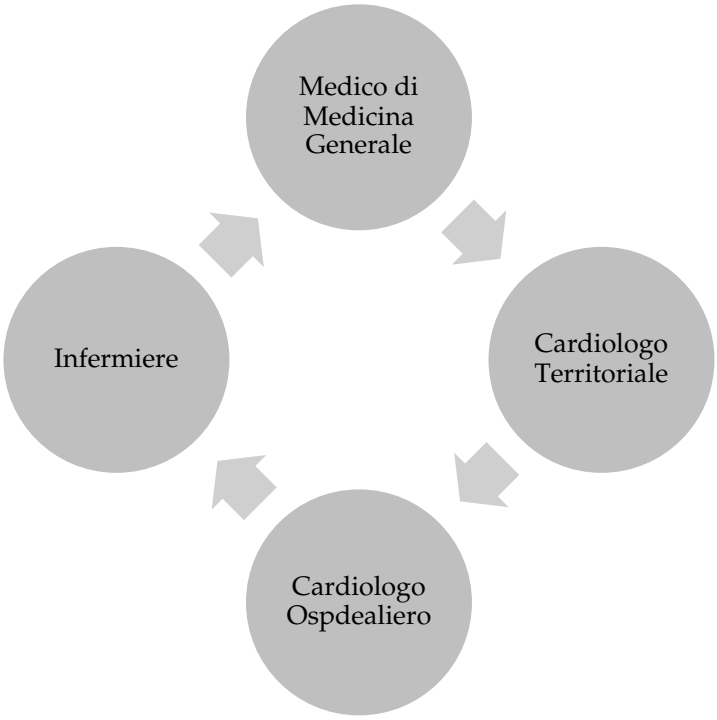
GRUPPO DI MIGLIORAMENTO

In quel periodo ARCA Campania istituì un gruppo di miglioramento [16] con i Medici di Medicina Generale facenti parte di una cooperativa che operava in una grande ASL di Napoli che aveva i seguenti obbiettivi:

- aumentare la consapevolezza da parte del paziente della patologia e migliorarne la gestione;
- garantire la continuità fra territorio e ospedale (e viceversa)
- promuovere la massima cooperazione tra Medico di Medicina Generale, Cardiologo Ambulatoriale, Cardiologo Ospedaliero e Personale Infermieristico, per condividere percorsi per la gestione integrata del paziente con Scompenso Cardiaco Cronico (**Figura 1**);
- ridurre la morbilità per insufficienza cardiaca nei pazienti ad alto rischio
- ridurre le giornate di ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco e i ricoveri ripetuti;
- ottimizzare la cura attraverso l'applicazione di linee guida validate;
- migliorare il precoce riconoscimento e il trattamento delle complicanze legate allo Scompenso Cardiaco;
- ampliare la capacità del MMG di gestire pazienti clinicamente complessi tramite un miglioramento della comunicazione che consentisse continuità terapeutica e condivisione dei dati;
- aumentare l'aderenza al regime terapeutico da parte dei pazienti.

Figura 1

Network per la gestione integrata del paziente con Scompenso Cardiaco Cronico.



Il gruppo di miglioramento formulò una flow chart (**Figura 2**) in gran parte coincidente con le indicazioni successivamente emanate, che attualmente prevedono differenti cut off di NTproBNP a seconda che vengano considerati pazienti ambulatoriali od afferenti al dipartimento di emergenza (**Figura 3**).

Figura 2

Flow chart per la diagnosi di scompenso cardia-co cronico.

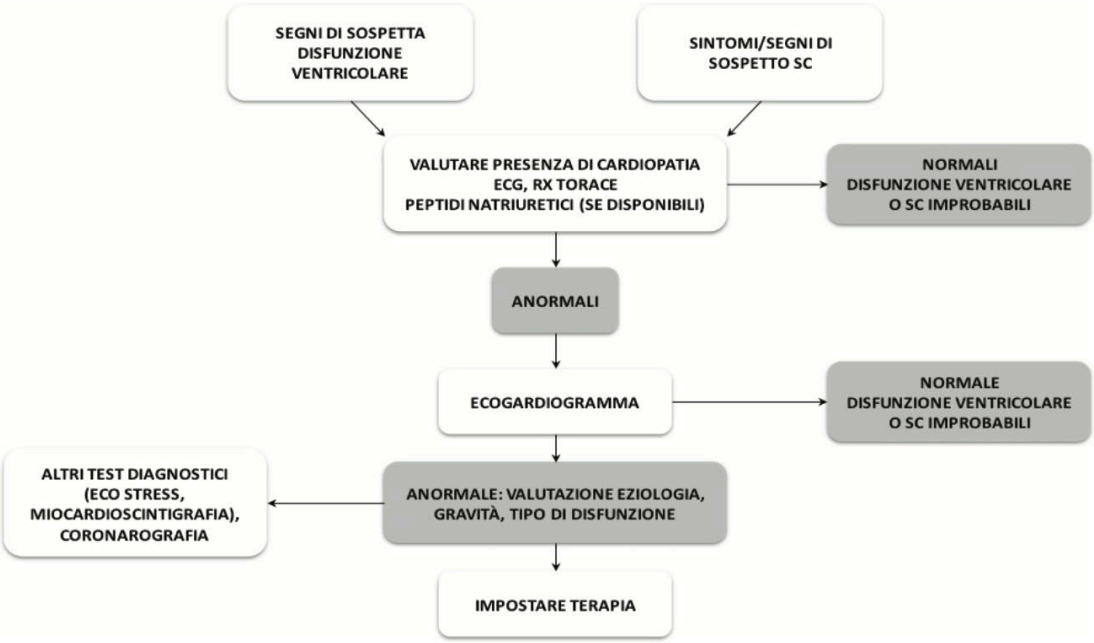
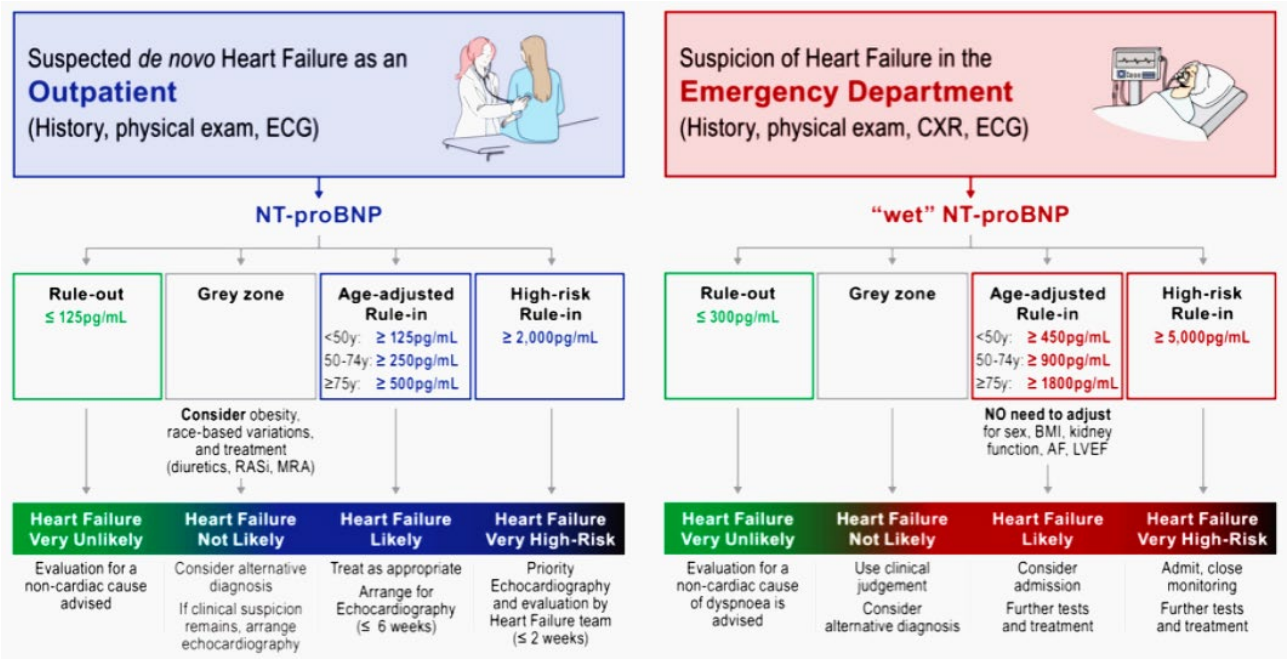


Figura 3

Differenti cut off di NTproBNP in pazienti ambulatoriali od afferenti al dipartimento di emergenza.



Il gruppo di miglioramento si occupò innanzitutto del counseling del paziente scompensato, individuando una serie di indicazioni non farmacologiche (stimolare l'esercizio fisico regolare, evitando di incoraggiare il riposo), dietetiche (dieta povera di sale, riduzione del consumo di bevande alcooliche), di counseling generale (significato clinico dello scompenso, sintomi attesi, automonitoraggio del peso, responsabilità del paziente), di raccomandazioni generali (importanza dell'aderenza alla terapia, importanza delle vaccinazioni) ed infine dando ampie spiegazioni circa la necessità di seguire la terapia prescritta, descrivendo i farmaci indicati e sottolineando la correlazione lineare tra miglioramento della storia naturale della malattia ed aderenza terapeutica.

Con questo gruppo di miglioramento noi prevedevamo la realizzazione di unità territoriali per il trattamento dello scompenso. Le unità di scompenso allora (ed in gran parte ancora oggi) esistenti erano sostanzialmente unità ospedaliere, in cui Direttori Generali lungimiranti avevano previsto la possibilità di una continuità assistenziale da realizzarsi, dopo la dimissione, nello stesso ospedale in cui era avvenuto il ricovero, in ambulatori finalizzati. A parte qualche isola felice, tale indirizzo non era da percorrere, in una sanità che vuole essere vicina ai cittadini e vuole affrontare il problema delle terapie e del follow up domiciliari per pazienti con difficoltà alla deambulazione o comunque che non possano raggiungere con facilità gli ambulatori localizzati negli ospedali zonali di riferimento.

IMPLEMENTAZIONE PRECOCE DELLA TERAPIA DURANTE IL RICOVERO:IL PRINCIPIO "STRIKE STRONG-STRIKE EARLY"

È invece fondamentale che, in tutti gli ospedali provvisti o meno di ambulatori dedicati, la terapia dello scompenso inizi il più precocemente possibile. Negli ultimi anni, infatti, si è progressivamente consolidato il concetto secondo cui la fase del ricovero per scompenso cardiaco rappresenti una finestra terapeutica cruciale per modificare favorevolmente la prognosi del paziente. La cosiddetta "fase vulnerabile" immediatamente successiva alla dimissione ospedaliera è infatti caratterizzata da un rischio particolarmente elevato di riospedalizzazione e morte cardiovascolare, soprattutto nei primi 30-90 giorni. In questo contesto si inserisce il principio dello "strike strong-strike early", secondo cui le terapie evidence-based devono essere iniziate precocemente, già nelle prime fasi del ricovero ospedaliero, e rapidamente titolate ai dosaggi efficaci prima della dimissione o nelle settimane immediatamente successive. Tale approccio si oppone alla tradizionale inerzia terapeutica che spesso comportava ritardi nell'introduzione dei farmaci raccomandati dalle linee guida. Lo studio STRONG-HF [9] ha rappresentato uno dei principali riferimenti scientifici a supporto di questa strategia terapeutica. In tale trial multicentrico randomizzato, pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta venivano sottoposti ad una rapida implementazione e titolazione della terapia guideline-directed, associata ad un follow-up clinico ravvicinato dopo la dimissione. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dell'end point combinato costituito da riospedalizzazioni per scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause già nei primi 180 giorni di follow-up. Il messaggio clinico derivante dallo STRONG-HF è estremamente importante: non è sufficiente prescrivere una terapia appropriata, ma è necessario farlo precocemente e con adeguata titolazione dei farmaci. La rapida introduzione di beta-bloccanti, ARNI, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi e SGLT2-inibitori, ove non controindicati, rappresenta oggi uno degli obiettivi fondamentali della gestione ospedaliera dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione. D'altronde, la fase del ricovero ospedaliero offre condizioni particolarmente favorevoli all'ottimizzazione terapeutica: il paziente è sottoposto a monitoraggio clinico e laboratoristico continuo, è possibile rivalutare frequentemente funzione renale, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e assetto elettrolitico, ed è inoltre più facile ottenere una migliore adesione al programma terapeutico. Un ruolo altrettanto impor-

tante è svolto dalla dimissione protetta, che non dovrebbe mai rappresentare un semplice atto amministrativo ma un vero momento di programmazione della continuità assistenziale. La precoce presa in carico territoriale da parte del Medico di Medicina Generale, del cardiologo ambulatoriale e delle strutture territoriali dedicate consente infatti di proseguire la titolazione terapeutica, verificare l'aderenza ai trattamenti e riconoscere tempestivamente eventuali segni di instabilizzazione clinica. In tale prospettiva, le Case di Comunità e gli Ospedali di Comunità potrebbero rappresentare il naturale prolungamento del percorso terapeutico iniziato durante il ricovero ospedaliero, consentendo una gestione integrata e continuativa del paziente con insufficienza cardiaca cronica. Anche il telemonitoring potrebbe svolgere un ruolo importante nella fase post-dimissione, permettendo il controllo domiciliare dei principali parametri clinici durante il periodo a più elevato rischio cardiovascolare. L'approccio "strike strong – strike early" tende pertanto a modificare radicalmente il tradizionale paradigma gestionale dello scompenso cardiaco, spostando l'attenzione dalla semplice stabilizzazione clinica alla precoce ottimizzazione prognostica del paziente già durante il ricovero ospedaliero.

CASE DI COMUNITÀ

Le unità territoriali per la diagnosi e la terapia, anche domiciliare, dell'insufficienza cardiaca, potrebbero essere realizzate nelle case di comunità, strutture territoriali del SSN previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) per avvicinare la sanità ai cittadini che:

- Realizzano assistenza sanitaria di prossimità e continuativa (punto di accesso «vicino casa»)
- Rappresentano la sede ideale per il miglior coordinamento tra diversi professionisti sanitari
- Sono formate da medici di base, infermieri di comunità, alcuni specialisti (segnatamente i cardiologi ambulatoriali)
- Gestiscono continuativamente le malattie croniche;
- Offrono i servizi diagnostici di base
- Sono una struttura orizzontale ed integrata
- Riconoscono quale figura centrale il medico di base
- Rappresentano la sede ideale per l'organizzazione e l'utilizzo del telemonitoring

Questa possibilità era già stata in un qualche modo anticipata in un articolo sul Giornale Italiano di Cardiologia del 2013, in cui gli Autori [17] riportavano i percorsi guida per la continuità assistenziale ed individuavamo 4 modelli di gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico:

- Modello gestionale infermieristico: imperniato sulla figura dell'infermiere specializzato con supervisione di un medico
- Telemedicina: modello gestionale basato su contatti telefonici e visite di controllo programmate online
- Modelli a multicompetenza: infermiere specializzato, dietista, assistente sociale, cardiologo, assistenza domiciliare, telemedicina
- Unità scompenso: ricoveri in unità specialistiche cardiologiche con impostazione di una terapia farmacologica intensiva, infermiere specializzato, dietista, assistenza sociale, riabilitazione cardiovascolare con follow-up gestito dal cardiologo, dall'infermiere dell'unità, insieme al emdico di medicina generale

In una sanità ideale, l'unità territoriale di diagnosi e cura dell'insufficienza cardiaca è in stretto contatto con l'unità ospedaliera di riferimento, cui sono demandate l'esecuzione di indagini di III livello (test da sforzo cardiopolmonare, RM cardiaca, impianto di device, esame coronografico) e le terapie correlate.

OSPEDALI DI COMUNITÀ

Accanto alle Case di Comunità, un ruolo strategico nella gestione territoriale dello scompenso cardiaco cronico potrebbe essere svolto dagli Ospedali di Comunità, strutture intermedie previste dal PNRR finalizzate alla presa in carico di pazienti che

necessitano di assistenza clinica a bassa intensità, senza richiedere il ricovero in reparti ospedalieri per acuti. Gli Ospedali di Comunità rappresentano infatti un modello organizzativo particolarmente adatto alla gestione della fase di transizione tra ricovero ospedaliero e ritorno al domicilio, fase notoriamente caratterizzata da elevato rischio di riacutizzazione e riospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca. In tali strutture potrebbe essere garantito un monitoraggio clinico continuativo, l'ottimizzazione della terapia farmacologica e la prosecuzione dei programmi di educazione sanitaria e riabilitazione cardiovascolare. Il paziente dimesso dopo un episodio di scompenso cardiaco acuto potrebbe essere temporaneamente accolto in un Ospedale di Comunità per completare la stabilizzazione clinica, verificare la tollerabilità della terapia evidence-based ed assicurare una più graduale transizione verso il domicilio. Tale approccio potrebbe ridurre il numero di riospedalizzazioni precoci, che rappresentano uno dei principali problemi clinici ed economici nella gestione dello scompenso cardiaco. Gli Ospedali di Comunità potrebbero inoltre svolgere un ruolo importante nei pazienti anziani, fragili, comorbidi o con difficoltà socioassistenziali, nei quali la gestione domiciliare immediata risulta spesso complessa. In tali contesti assume particolare rilevanza l'integrazione multidisciplinare tra Medico di Medicina Generale, cardiologo territoriale, internista, infermiere di comunità, fisioterapista ed assistente sociale.

Dal punto di vista organizzativo, il collegamento funzionale tra Ospedali di Comunità, Case di Comunità e reparti cardiologici ospedalieri potrebbe consentire la realizzazione di una vera rete territoriale integrata per la gestione dello scompenso cardiaco cronico. In tale modello, il telemonitoring e la telemedicina rappresenterebbero strumenti essenziali per garantire continuità assistenziale, condivisione delle informazioni cliniche e tempestività degli interventi terapeutici.

La realizzazione concreta di questo modello richiederà tuttavia investimenti strutturali, adeguata formazione del personale sanitario e soprattutto una chiara definizione dei percorsi clinico-assistenziali condivisi tra ospedale e territorio. Nonostante tali criticità, gli Ospedali di Comunità potrebbero contribuire in maniera significativa alla riduzione dei ricoveri ripetuti, al miglioramento della qualità di vita dei pazienti e ad una più appropriata allocazione delle risorse sanitarie.

TELEMONITORING

L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni ha profondamente modificato le possibilità di gestione territoriale del paziente con insufficienza cardiaca cronica. Il telemonitoring non rappresenta più soltanto uno strumento complementare di sorveglianza clinica, ma tende progressivamente a configurarsi come parte integrante dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali dedicati allo scompenso cardiaco. Una parte dei fondi del PNRR saranno indirizzati all'utilizzo del telemonitoring, la cui sede fisica naturale sarà evidentemente individuata nelle Case di Comunità. Il telemonitoring prevede l'utilizzo di sistemi medici collegati (sfigmomanometro, glucometro, saturimetro, smartwach o sensori wearable) ed i dati vengono trasmessi online ad una piattaforma sanitaria ove vengono analizzati da personale specificamente attrezzato: parte indispensabile di esso sono le visite online, i consulti sanitari a distanza tramite videochiamata, piattaforme online o anche soltanto il consulto telefonico. Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dalla crescente diffusione dei device cardiaci impiantabili dotati di funzioni di monitoraggio remoto. Pacemaker, defibrillatori impiantabili e sistemi di resincronizzazione cardiaca consentono oggi il controllo a distanza di parametri avanzati, quali burden aritmico, frequenza di pacing, variabilità della frequenza cardiaca ed impedenza toracica, fornendo informazioni utili per la valutazione dello stato congestizio del paziente.

L'aspetto più innovativo del telemonitoring moderno è rappresentato dalla possibilità di identificare precocemente segnali clinici di instabilizzazione emodinamica, consentendo interventi terapeutici tempestivi prima della comparsa di una franca ria-

cutizzazione clinica. Incrementi ponderali rapidi, variazioni della frequenza cardiaca, riduzione dell'attività fisica quotidiana o modificazioni della pressione arteriosa possono infatti rappresentare indicatori precoci di peggioramento dello scompenso cardiaco. Una serie di studi clinici ha validato il telemonitoring quale strumento efficace per seguire i pazienti con scompenso cardiaco cronico.

La metanalisi di Scholte [18] è stata eseguita su 92 studi clinici, 65 non invasivi, per un totale di 36549 pazienti, con un follow up medio di 11.5 mesi. Nei pazienti seguiti con telemonitoring si è osservata una significativa riduzione del 16% della mortalità per tutte le cause così come una significativa riduzione del 19% della prima ospedalizzazione ed un 15% di riduzione delle ospedalizzazioni per riacutizzazione di HF.

In maniera molto chiara, risultati praticamente sovrapponibili si osservavano se il monitoraggio era non invasivo (e condotto con supporto telefonico, telemonitoring, o entrambi i sistemi) o invasivo in pazienti portatori di device impiantabili o sottoposti a monitoraggio emodinamico, a conferma della bontà dello strumento di follow up, indipendente dalle modalità di svolgimento.

Permangono tuttavia alcune criticità organizzative e gestionali. Tra queste assumono particolare rilevanza la necessità di adeguate infrastrutture digitali, la formazione del personale sanitario, la standardizzazione dei protocolli operativi, la tutela della privacy dei dati sanitari e la definizione di modelli di rimborso sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale.

Nonostante tali criticità, le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono che il telemonitoring rappresenti una delle strategie più promettenti per migliorare la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco cronico, riducendo mortalità, ospedalizzazioni e costi assistenziali. In prospettiva, l'integrazione tra telemedicina, intelligenza artificiale, continuità assistenziale e medicina territoriale potrebbe modificare profondamente il paradigma gestionale dello scompenso cardiaco, spostando progressivamente il baricentro dell'assistenza dall'ospedale al territorio.

CONCLUSIONI

La gestione ambulatoriale del paziente con scompenso cardiaco deve:

- aumentare la consapevolezza da parte del paziente attraverso la continuità ospedale –territorio (e viceversa);
- promuovere la massima cooperazione tra Medico di Medicina Generale, Cardiologo Ambulatoriale e Personale Infermieristico nelle Case di Comunità, in diretto contatto con i Cardiologi Ospedalieri, per condividere percorsi per la gestione integrata del paziente con HF;
- ridurre la morbilità per insufficienza cardiaca nei pazienti ad alto rischio e diminuire il numero di ricoveri per riacutizzazioni di scompenso cardiaco;
- ottimizzare la cura e l'aderenza alla terapia attraverso l'applicazione di linee guida validate;

Questi risultati possono essere ottenuti:

- tramite un'attenta definizione del case manager, preferibilmente il MMG, inserito nelle Case di Comunità, che ha il compito di coordinare i diversi interventi e pianificare il timing dei controlli;
- l'informazione ed educazione dei pazienti e dei familiari;
- l'organizzazione adeguata a garantire un pronto ed efficace intervento domiciliare ed eventualmente ospedaliero in caso di peggioramenti del quadro clinico;
- l'utilizzo del telemonitoring.

BIBLIOGRAFIA

1. Gottlieb SS, Stebbins A, Voors AA, et al. Effects of nesiritide and predictors of urine output in acute decompensated heart failure: results from ASCEND-HF (acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure). J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 1177-1183. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.073.

2. Morrow DA, Velazquez EJ, Desai AS, et al. Sacubitril/valsartan in patients hospitalized with decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2024; 83: 1123-1132. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.027.
3. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020; 382: 1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. PMID: 25176015.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020; 383: 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022; 387: 1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286. PMID: 36027570.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021; 385: 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
9. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022; 400: 1938-1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
10. Paolillo S, Basile C, Marzano F, et al. Implementation of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction (OpTIMa-HF Registry). ESC Heart Fail. 2025; 12: 1786-1795. DOI: 10.1002/ehf2.15172.
11. Oliva F, Orso F, Colivicchi F, et al. Medical treatments in patients with ambulatory heart failure: first data from the BRING-UP-3 Heart Failure Study. J Card Fail. 2025; 31: 1847-1857. DOI: 10.1016/j.cardfail.2025.02.019.
12. Di Lenarda A, Cittar M, Cappelletto C, et al. Focus on heart failure with preserved ejection fraction: from trials to the real world of the Friuli-Venezia Giulia Cardiovascular Observatory. G Ital Cardiol (Rome). 2024; 25: 557-566. DOI: 10.1714/4309.42925.
13. Soreca S, Aprile S, Cardone A, et al. Management of chronic heart failure: role of home echocardiography in monitoring care programs. World J Cardiol. 2012; 4: 72-76. DOI: 10.4330/wjc.v4.i3.72.
14. Guarnaccia F, Fimiani B, Zito GB, et al. ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014; 15: 491-497. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000038.
15. Bosso G, Valvano A, Guarnaccia F, et al. Adherence to guidelines in the management of patients with chronic heart failure follow-up: role of periodic echocardiographic examinations. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020; 21: 216-222. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000940.
16. Guarnaccia F, Di Biase G, Piemonte F, et al. La gestione ospedale-territorio del paziente con scompenso cardiaco. Cardiol Ambul. 2019; 2: 81-95. DOI: 10.17473/1971-6818-2019-2-2.
17. Zito GB, Oliviero U. La rete assistenziale per lo scompenso cardiaco cronico. G Ital Cardiol. 2013; 14(3 Suppl 1): 57S-59S. DOI: 10.1714/1261.13942.
18. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023; 44: 2911-2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad280.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Ugo Oliviero
E-mail: ugo.oliviero@unina.it