



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Ruolo dei marcatori di portata cardiaca nella prognosi del paziente
con scompenso cardiaco acuto: uno studio prospettico**

**The role of cardiac output markers in the prognosis of patients
with acute heart failure: a prospective study**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Gianluca Moroncini

Tesi di Laurea di:
Francesca Preziuso

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Lorenzo Falsetti

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

SOMMARIO

Parte Introduttiva

1. Epidemiologia dello scompenso cardiaco acuto
2. Definizione dello scompenso cardiaco acuto
3. Prognosi dello scompenso cardiaco acuto
4. Gestione dello scompenso cardiaco acuto in Pronto Soccorso
 - a. La diagnosi dello scompenso cardiaco acuto
 - b. La classificazione ed i fenotipi clinici dello scompenso cardiaco acuto
 - c. Attuale management del paziente critico affetto da scompenso cardiaco acuto
 - i. Il paziente in shock cardiogeno
 - ii. Il paziente con situazioni di emergenza, secondo lo mnemonico CHAMPIT
 - iii. Il paziente con AHF de novo e con ADHF
 - d. Attuali sistemi di stratificazione prognostica nelle sindromi da scompenso cardiaco acuto:
 - i. Il paziente in shock cardiogeno
 - ii. Il paziente con situazioni di emergenza, secondo lo mnemonico CHAMPIT
 - iii. Fenotipi clinici
 - iv. Utilità e limiti degli score prognostici clinici e strumentali per AHF e ADHF
 1. Gli scores proposti dalle linee guida AHA/ESC: potenzialità e limiti
 2. Gli scores clinici di PS: EHMARG e MEESSI-AHF
 3. Il ruolo dei peptidi natriuretici quali marcatori prognostici in PS
 - e. Il ruolo dei marcatori ecografici nella stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco acuto:
 - i. L'ecocardiografia quale metodo di stratificazione prognostica
 1. La frazione di eiezione

2. Il rapporto E/e' medio
 3. Gli indici di performance: LVOT-VTI, SVi ed il CI
 4. Il cuore destro: TAPSE, PAPs e TAPSE/PAPs
 5. La vena cava inferiore
- ii. L'ecografia toracica e le linee B
 - iii. Scores clinico-ecografici
5. La necessità di nuovi marcatori prognostici: è possibile migliorare la gestione del paziente con scompenso cardiaco acuto in PS ?

Parte Sperimentale

1. Abstract
2. Introduzione
3. Pazienti e Metodi
4. Risultati
5. Discussione

PARTE INTRODUTTIVA

1. Epidemiologia

Nei paesi sviluppati, l'incidenza dello scompenso cardiaco (HF) corretta per l'età mostra un trend in riduzione, verosimilmente riconducibile all'ottimizzazione del management delle patologie cardiovascolari, che colpiscono le fasce più avanzate di età (McDonagh et al., 2021a); tuttavia, l'invecchiamento della popolazione ne determina un incremento dell'incidenza assoluta (Savarese, Becher, et al., 2022). La prevalenza nella popolazione adulta generale è compresa tra 1% e 2%, ma passa dall'1% nei soggetti di età <55 anni a valori superiori al 10% nei pazienti >70 anni, con un andamento quasi esponenziale (Conrad et al., 2018).

Riguardo alla distribuzione dei fenotipi, i dati provenienti dall'*ESC Long-Term Registry* in ambito ambulatoriale indicano una prevalenza dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione depressa (HFrEF) del 60%, dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione intermedia, o mildly reduced, (HFmrEF) del 24% e dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF) del 16% (McDonagh et al., 2021a). Il sesso femminile rappresenta poco più del 50% della popolazione affetta da CHF (Meyer et al., 2015).

A causa della crescita demografica, dell'invecchiamento e della maggiore prevalenza di comorbidità, si prevede un incremento dei ricoveri totali per HF di circa il 50% nei prossimi 25 anni (McDonagh et al., 2021a). I dati estrapolati dall'*HFA Atlas* documentano una prevalenza complessiva di scompenso cardiaco (HF) pari a 17 casi per 1000 abitanti (range interquartile [IQR] 14-21), evidenziando tuttavia una marcata eterogeneità tra i diversi paesi europei (Savarese, Becher, et al., 2022). La distribuzione dei nuovi casi presenta un ampio spettro di variabilità, con tassi inferiori in Spagna e nei Paesi Bassi (10-14/1000 abitanti), valori intermedi in Italia, Ungheria e Regno Unito (14-17/1000 abitanti), fino a raggiungere picchi significativi in Slovenia, Lituania e Germania (21-39/1000 abitanti) (Rosano et al., 2022). Tale variabilità di incidenza riflette verosimilmente sia differenze reali nell'epidemiologia della sindrome sia discrepanze nelle metodologie di rilevazione e

segnalazione dei casi (Rosano et al., 2022). Un'ulteriore causa di eterogeneità è data dalla presenza di definizioni differenti di HF - che variano da una linea guida all'altra - e dalla mancanza di un *gold standard* diagnostico condiviso.

Coerentemente con tali evidenze, analisi sistematiche condotte su scala globale indicano che i paesi dell'Europa centrale presentano tassi di prevalenza relativamente elevati (con valori medi di circa 11-12 casi per 1000 abitanti in nazioni come Ungheria, Slovacchia e Repubblica Ceca). Al contrario, il valore più basso standardizzato per età nell'intera regione europea è stato registrato in Lettonia, con una prevalenza di 5 casi per 1000 abitanti (IC 95% 4-6), come mostrato in Figura 1 (Rosano et al., 2022).

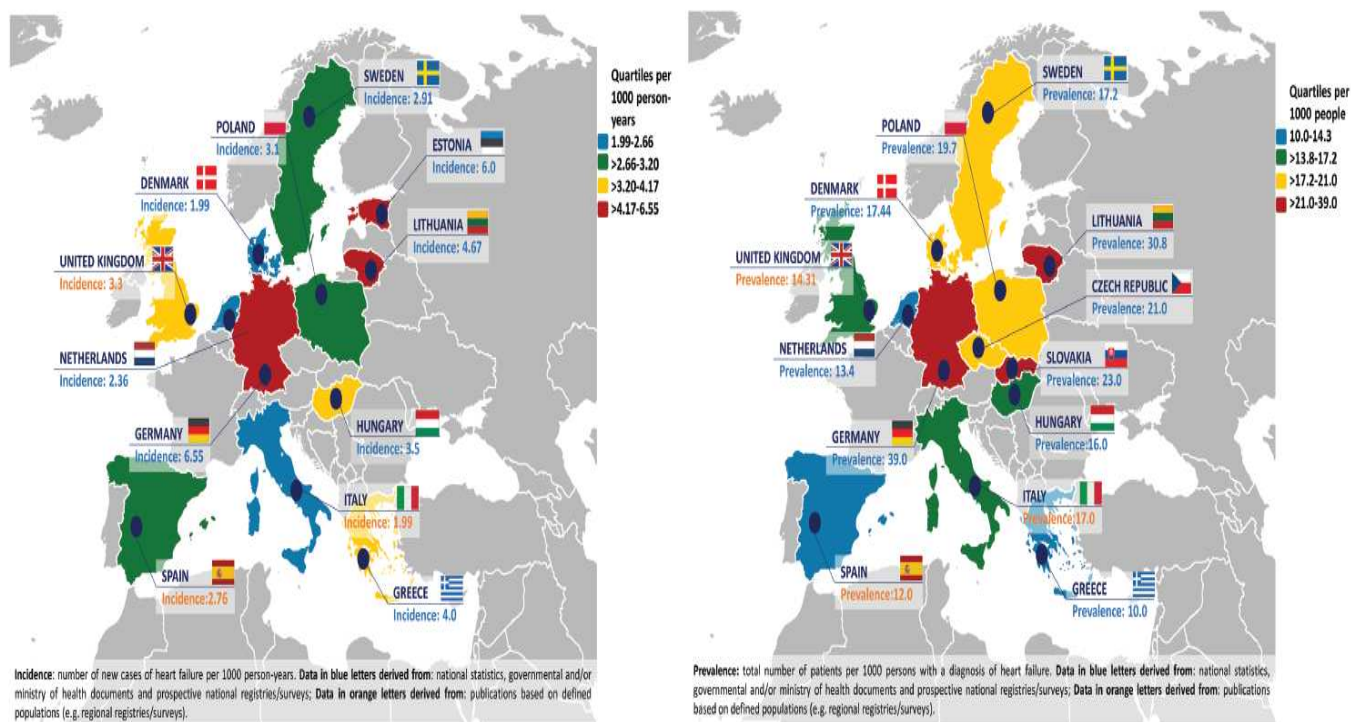


Figura 1: Incidenza di scompenso cardiaco ogni 1000 persone (a sinistra) e prevalenza di scompenso cardiaco ogni 1000 persone (a destra). Tratta da: (Rosano et al., 2022; Seferović et al., 2021).

Un ulteriore fattore determinante nell'evoluzione epidemiologica di HF negli ultimi anni è stato l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2. A partire dal 2020, il danno miocardico conseguente alla patologia da COVID-19 ha verosimilmente influenzato l'incidenza della sindrome, determinando un

incremento dei casi rispetto a quanto atteso e generando, peraltro, casi post-miocardite con gestione e prognosi lievemente differenti rispetto a quelli secondari a cardiopatia ischemica, che rappresenta la causa più comune di HF (Rosano et al., 2022). Parallelamente, la crisi pandemica ha generato una dicotomia nella gestione della patologia: da un lato, si è osservata una diminuzione dell'offerta assistenziale standard; dall'altro, si è verificato un aumento della domanda di prestazioni specialistiche, alimentato sia dall'insorgenza di nuove diagnosi sia dal peggioramento clinico di pazienti cronici preesistenti (Rosano et al., 2022).

La soluzione di continuità nei percorsi diagnostico-terapeutici cardiovascolari ha comportato un rischio concreto di *under-diagnosis* e *under-treatment*, prefigurando un incremento della prevalenza e della severità clinica di HF nel prossimo futuro, con un conseguente incremento del peso per i sistemi sanitari europei (Rosano et al., 2022).

2. Definizione di scompenso cardiaco

Secondo la definizione ESC 2021, “*HF non deve essere interpretato come un’entità nosologica isolata, bensì come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi cardinali (ad esempio mancanza di respiro, caviglie gonfie e affaticamento), che possono essere accompagnati da segni (ad esempio elevata pressione venosa giugulare, crepitii polmonari ed edema periferico). È dovuto a un'anomalia strutturale e/o funzionale del muscolo cardiaco che comporta pressioni intracardiache elevate e/o inadeguata gittata cardiaca a riposo e/o sotto sforzo. Tale condizione riflette un’alterazione strutturale e/o funzionale del miocardio che compromette l’emodinamica, determinando un aumento delle pressioni intracardiache o una gittata cardiaca insufficiente a soddisfare le richieste metaboliche periferiche, sia in condizioni basali sia sotto sforzo. L’identificazione del substrato eziologico è un prerequisito fondamentale dell’iter diagnostico, poiché condiziona direttamente le scelte terapeutiche. Sebbene la disfunzione miocardica (sistolica, diastolica o combinata) rappresenti il driver prevalente, il quadro clinico può essere originato o esacerbato da valvulopatie,*

processi flogistici del pericardio o dell'endocardio, nonché da alterazioni del ritmo e della conduzione elettrica” (McDonagh et al., 2021).

Sempre nelle linee guida ESC 2021 lo scompenso cardiaco acuto, invece, viene definito come una *“comparsa rapida o graduale di sintomi e/o segni abbastanza gravi da spingere il paziente a cercare un'attenzione medica urgente, portando ad un ricovero ospedaliero non programmato o a una visita al pronto soccorso” (McDonagh et al., 2021).*

2.1 Inquadramento Fenotipico e Frazione di Eiezione

La classificazione dello HF si basa storicamente sulla stratificazione in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), sulla base della quale l'attuale tassonomia identifica tre fenotipi distinti di CHF:

- *HFrEF (HF with reduced ejection fraction)*: caratterizzato da una LVEF $\leq 40\%$, espressione di un deficit contrattile sistolico significativo ed evidente;
- *HFmrEF (HF with mildly reduced ejection fraction)*: include pazienti con LVEF compresa tra il 41% e il 49%;
- *HFpEF (HF with preserved ejection fraction)*: definita da una LVEF $\geq 50\%$ in presenza di segni e sintomi clinici associati a evidenze obiettive di alterazioni strutturali/funzionali miocardiche o a un incremento dei peptidi natriuretici (NPs).

Qualora i sintomi siano imputabili a quadri extracardiaci (es. anemia, pneumopatie, tireopatie), la diagnosi di CHF viene esclusa in assenza di disfunzione miocardica documentata.

2.2 Classificazione Clinica

Lo scompenso cardiaco si presenta in forma cronica (CHF) o acuta (AHF), che può insorgere *de novo* o come riacutizzazione di una condizione preesistente (Acute Decompensated Heart Failure, ADHF).

La stadiazione della severità sintomatologica si avvale della scala funzionale NYHA (*New York Heart Association*), che rappresenta il sistema di stadiazione clinica d'elezione a livello internazionale per stratificare la gravità dello scompenso cardiaco. A differenza di categorizzazioni prettamente

strutturali, la scala NYHA ha un'impostazione clinico-funzionale: valuta l'impatto della patologia sulla tolleranza allo sforzo e la qualità di vita, correlando la severità dei sintomi (tipicamente dispnea, astenia o palpitazioni) all'entità del lavoro muscolare necessario a scatenarli. Dal punto di vista prognostico e accademico, il suo valore risiede nella natura dinamica: la classe NYHA non è un parametro statico, ma fluttua in risposta all'ottimizzazione della terapia medica (GDMT) e all'evoluzione clinica del paziente, specialmente nei periodi successivi a un'esacerbazione acuta (McDonagh et al., 2021).

↳ **Classe NYHA I:** Pazienti con cardiopatia documentata ma funzionalmente asintomatici.

L'attività fisica abituale non presenta limitazioni e non determina astenia, palpitazioni o dispnea indebita.

↳ **Classe NYHA II:** Pazienti con cardiopatia che determina una lieve limitazione dell'attività

fisica. Il paziente risulta completamente asintomatico a riposo; tuttavia, l'esercizio fisico di entità ordinaria (ad esempio, percorrere due rampe di scale a passo normale o camminare in pendenza) determina sintomi quali affaticamento, dispnea o palpitazioni.

↳ **Classe NYHA III:** Pazienti con cardiopatia che comporta una marcata limitazione dell'attività

fisica. Non si registrano sintomi a riposo, ma sforzi fisici di entità marcatamente inferiore all'ordinario (come camminare in piano per brevi tratti o svolgere le basilari attività quotidiane) sono sufficienti a provocare dispnea o astenia. Nel contesto clinico specialistico, questa classe evidenzia un compenso emodinamico labile.

↳ **Classe NYHA IV:** Pazienti incapaci di svolgere alcuna attività fisica senza avvertire sintomi

validanti. I sintomi di insufficienza cardiaca sono presenti a riposo. Qualsiasi minimo incremento dell'attività motoria, o persino il mantenimento della postura clinostatica, esacerba gravemente la sintomatologia (McDonagh et al., 2021).

È tuttavia fondamentale sottolineare che la sola valutazione dei sintomi è insufficiente a definire la prognosi: anche pazienti paucisintomatici (NYHA I-II) presentano un rischio significativo di eventi avversi maggiori e di ospedalizzazione, rendendo necessaria un'integrazione con parametri oggettivi

per guidare l'indicazione a terapie avanzate (es. trapianto cardiaco o dispositivi di assistenza meccanica al circolo) (McDonagh et al., 2021).

L'inquadramento diagnostico di CHF richiede il riscontro clinico di segni e/o sintomi tipici, associati a un'evidenza strumentale di disfunzione cardiaca. Il solo quadro clinico — caratterizzato principalmente da dispnea, astenia ed edemi declivi — risulta infatti insufficiente, per la sua scarsa specificità, a porre una diagnosi definitiva (McDonagh et al., 2021) .

Il sospetto diagnostico è fortemente corroborato da un'anamnesi patologica positiva per pregresso infarto del miocardio, ipertensione arteriosa, coronaropatia, diabete mellito, abuso alcolico, malattia renale cronica (CKD) o esposizione a chemioterapici cardiotossici, nonché da un'anamnesi familiare per cardiomiopatie o morte cardiaca improvvisa (McDonagh et al., 2021).

Nell'iter diagnostico del paziente con sospetto di CHF, è mandatoria l'esecuzione delle seguenti indagini, come mostrato nella figura 2 (McDonagh et al., 2021):

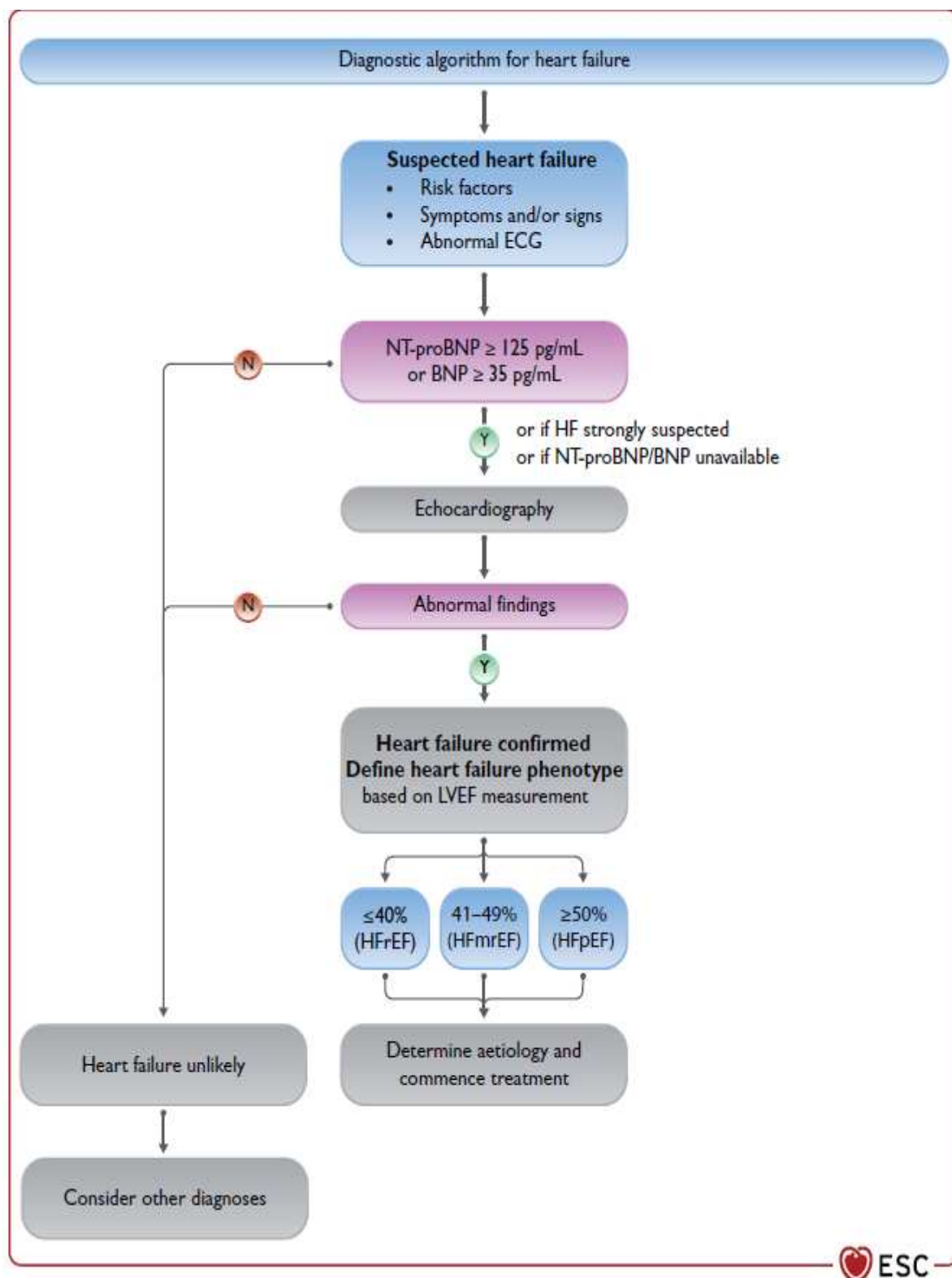


Figura 2: L'algoritmo diagnostico per la diagnosi di scompenso cardiaco (McDonagh et al., 2021).

1. **Elettrocardiogramma (ECG):** Un tracciato nei limiti della norma ha un elevato valore predittivo negativo per HF. Al contrario, reperti patologici quali fibrillazione atriale, onde Q di necrosi, ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) o un marcato allargamento del complesso QRS incrementano la probabilità pre-test di malattia e offrono indicazioni dirimenti per l'impostazione dell'iter terapeutico (McDonagh et al., 2021);
2. **Peptidi Natriuretici:** Il dosaggio dei biomarcatori è raccomandato come indagine di primo livello, ove disponibile. Cut-off specifici, ovvero BNP < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL o MR-proANP < 40 pmol/L, consentono di escludere la diagnosi con elevata affidabilità. Il dosaggio plasmatico di NPs è raccomandato come indagine di primo livello nei pazienti con sintomatologia suggestiva, in virtù del loro elevato valore predittivo negativo. Va però considerato che l'accuratezza diagnostica di tali biomarcatori può essere inficiata da molteplici condizioni cliniche, sia cardiovascolari che non, in grado di indurre variazioni dei loro livelli circolanti. Tra i principali fattori in grado di innalzare i valori di NPs occorre ricordare la fibrillazione atriale, l'età avanzata e il danno renale (McDonagh et al., 2021). D'altra parte, è ampiamente documentato come, nei pazienti affetti da obesità le concentrazioni di NPs possano risultare ridotte, a causa della presenza nel tessuto adiposo di NPR-C (NPR3), recettore di clearance privo di attività enzimatica (McDonagh et al., 2021);
3. **Esami ematochimici di base:** La valutazione della funzione renale e degli elettroliti, l'esame emocromocitometrico completo e i test di funzionalità epatica e tiroidea sono essenziali per la diagnosi differenziale, la stratificazione prognostica e l'orientamento delle scelte farmacologiche;
4. **Ecocardiografia:** costituisce il *gold standard* di imaging per la valutazione morfologica e funzionale del cuore. Oltre alla stima della LVEF, la metodica fornisce dati imprescindibili sui diametri endocavitari, sulle alterazioni della geometria ventricolare (IVS concentrica o eccentrica) e della cinetica segmentaria (suggestive di patologia ischemica, miocardite o sindrome di Takotsubo), nonché sulla funzione sistolica del ventricolo destro, sulle pressioni

dell'arteria polmonare, sugli apparati valvolari e sugli indici di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

5. **Ecografia polmonare (LUS):** rappresenta l'esame di prima scelta da eseguire al letto del paziente per integrare l'esame obiettivo ed ottenere informazioni diagnostiche chiave. Il reperto diagnostico fondamentale è rappresentato dalle linee B, artefatti ecografici verticali che si generano a livello dell'interstizio polmonare in presenza di imbibizione da liquidi. La presenza di più di 3-5 linee B per spazio intercostale in due spazi intercostali per emitorace è suggestiva di sindrome interstiziale (Figura 3). Inoltre, l'ecografia consente di identificare con elevata accuratezza un versamento pleurico mono o bilaterale, reperti frequentemente associati a un quadro di scompenso cardiaco acuto.

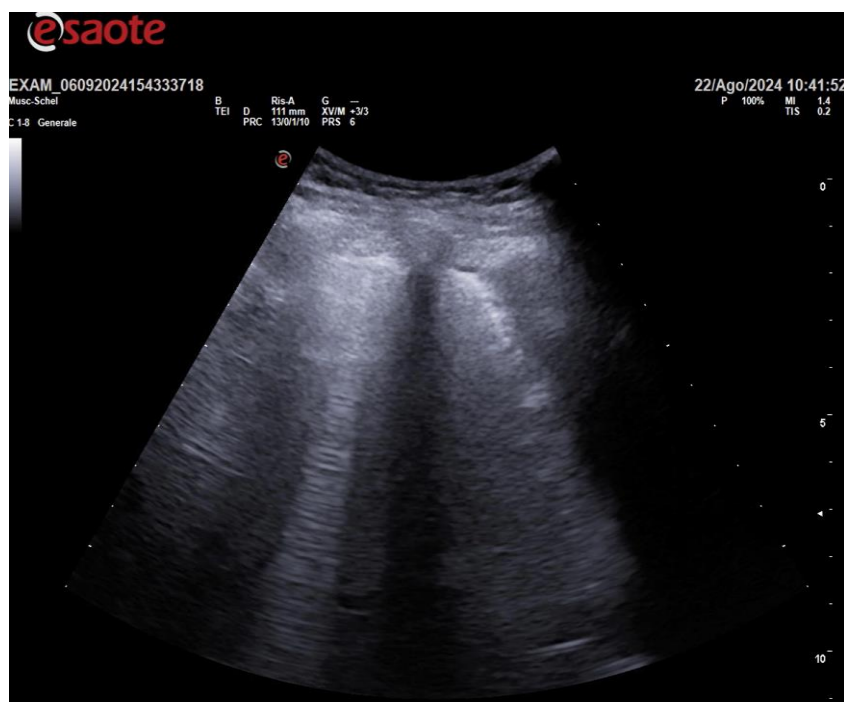


Figura 3: LUS con linee B che definiscono la sindrome interstiziale ecografica

6. **Radiografia del torace:** Trova indicazione per escludere diagnosi differenziali, in particolare per le cause pneumologiche di dispnea, e può peraltro evidenziare reperti radiologici compatibili con il quadro di SCC, quali congestione polmonare o cardiomegalia.

7. Imaging Cardiovascolare Avanzato:

- a. *L'ecocardiografia da stress*, condotta mediante stimolo fisico o farmacologico, trova indicazione nella valutazione dell'ischemia miocardica inducibile in pazienti ritenuti candidabili a procedure di rivascularizzazione coronarica. Nei soggetti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF), patologie valvolari o dispnea di origine non determinata, tale metodica funzionale può rivelarsi dirimente per l'inquadramento diagnostico (McDonagh et al., 2021a).
- b. *La risonanza magnetica cardiaca (CMR)*, integrata con sequenze di *late gadolinium enhancement* (LGE), *T1 mapping* e stima del volume extracellulare, consente l'identificazione e la precisa caratterizzazione topografica delle aree di fibrosi o cicatrice miocardica. La CMR riveste inoltre un ruolo di primaria importanza nella caratterizzazione tissutale del miocardio in molteplici quadri patologici specifici, tra cui miocarditi, amiloidosi, sarcoidosi, malattia di Chagas, malattia di Fabry, emocromatosi e cardiomiopatia aritmogena. (McDonagh et al., 2021a)
- c. *L'angio-TC coronarica (CCTA)* rappresenta un'opzione diagnostica valida nei pazienti con probabilità pre-test di malattia coronarica (CAD) bassa o intermedia, o in presenza di test provocativi non invasivi dal risultato dubbio, con l'obiettivo primario di escludere la presenza di coronaropatia (McDonagh et al., 2021a).
- d. *La tomografia a emissione di positroni (SPECT)* costituisce un'ulteriore risorsa per la valutazione dell'ischemia e della vitalità miocardica, nonché per l'identificazione di processi infiammatori o infiltrativi a carico del muscolo cardiaco. Nello specifico, la scintigrafia miocardica con bisfosfonati marcati con tecnezio (Tc) ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nell'imaging molecolare dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR).

8. **Inquadramento Invasivo: Cateterismo Destro e Coronarografia:** Il ricorso a metodiche diagnostiche invasive è riservato a specifici scenari clinici, con le seguenti indicazioni:

- a. *Cateterismo cardiaco destro*: È strettamente raccomandato nei pazienti con scompenso cardiaco in stadio avanzato, come step diagnostico dirimente nella valutazione dell'eleggibilità al trapianto cardiaco o all'impianto di supporti di assistenza circolatoria meccanica (MCS). È inoltre utile nei pazienti con scompenso destro associato ad ipertensione polmonare per valutare il miglior approccio terapeutico (McDonagh et al., 2021).
- b. *Coronarografia*: Trova indicazione assoluta nei pazienti con scompenso cardiaco che presentano angina pectoris o equivalenti anginosi refrattari alla terapia farmacologica ottimizzata, con l'obiettivo di accertare la diagnosi di malattia coronarica (CAD). Lo studio coronarografico invasivo può inoltre essere preso in considerazione nei soggetti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) associata a una probabilità pre-test di CAD da intermedia a elevata, qualora sussistano i presupposti clinici e anatomici per una potenziale rivascolarizzazione miocardica (McDonagh et al., 2021a).

3. Prognosi

Sebbene gli esiti clinici siano migliorati sensibilmente con l'introduzione dei primi studi sul trattamento farmacologico, la prognosi rimane severa e la qualità della vita marcatamente compromessa, come si può notare anche nella figura 4. Il miglioramento degli outcome clinici è stato documentato principalmente nel fenotipo HFrEF (McDonagh et al., 2021a). La maggior parte dei dati nei pazienti con HF proviene dall'Europa e dal Nord America. Nel registro ESC-HF-LT, che ha arruolato 12.440 pazienti provenienti da 21 Paesi europei tra il 2011 e il 2013, la mortalità a 1 anno è risultata del 23,6% per lo scompenso cardiaco acuto e del 6,4% per quello cronico, con tassi variabili tra le diverse nazioni (21,6%-36,5% nell'acuto; 6,9%-15,6% nel cronico) (Savarese, Becher, et al., 2022). Diversi studi, tra cui una coorte prospettica del Regno Unito, hanno dimostrato che la deprivazione socioeconomica è associata a un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e per

cause non cardiovascolari (Savarese, Becher, et al., 2022). Nel registro ESC-HF-LT, la morte cardiovascolare (CV) è risultata la causa principale a 1 anno, con incidenza maggiore nell'HFrEF (53,5%) rispetto all'HFmrEF (50,6%) e all'HFpEF (47,2%)(Savarese, Becher, et al., 2022). Il registro GWTG-HF e lo studio ECHOES confermano tali traiettorie, identificando anche patologie respiratorie e neoplastiche tra le cause rilevanti di decesso (Bo et al., 2023; Roalfe et al., 2023). Sebbene la prognosi sia migliorata nei decenni scorsi, la mortalità a 5 anni può raggiungere il 75% in specifiche popolazioni (Savarese, Becher, et al., 2022).

Le comorbidità giocano un ruolo cruciale: la prevalenza della fibrillazione atriale varia dal 20% nell'HFrEF al 32% nell'HFpEF; il diabete è presente in circa il 30% dei casi. È stata riscontrata la presenza di CKD nel 32% dei pazienti, mentre nel 23% si è osservato un peggioramento della funzione renale. La BPCO merita una menzione a parte: si stima che HF sia presente, ma non diagnosticata, nel 20% dei bronchitici cronici. A sua volta, la BPCO è presente nel 12-15% dei casi di HF ed è un predittore indipendente di mortalità. (Becher et al., 2025; McDonagh et al., 2023). L'anemia è più comune nell'HFpEF (40%) rispetto all'HFrEF (30%), e la carenza marziale, indipendentemente dalla presenza di anemia, gioca un ruolo prognostico negativo sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita, tanto da meritare una menzione nell'aggiornamento delle linee guida ESC del 2023 sullo scompenso cardiaco (McDonagh et al., 2023). La mortalità a 5 anni varia dal 53% (Olmsted County cohort 2000-2010) al 67% (studio combinante Framingham Heart Study FHS e Cardiovascular Health Study CHS), tuttavia questo dato appare elevato in quanto risente della gestione clinica di coorti “storiche”, distanti dall'attuale trattamento farmacologico che potrebbe impattare positivamente sulla mortalità generale, riducendola significativamente (Gerber et al., 2015; Tsao et al., 2018).

Un altro aspetto molto rilevante nel contesto di HF è il gender-gap: nonostante le donne ricevano statisticamente meno trattamenti *evidence-based*, si osserva una sopravvivenza abitualmente migliore nel sesso femminile (Motiejunaite et al., 2020).

I fenotipi di scompenso cardiaco hanno una prognosi significativamente differente:

- HFmrEF presenta generalmente una prognosi migliore rispetto a HFrEF;
- La transizione tra le categorie di frazione di eiezione è frequente: il peggioramento della LVEF verso classi inferiori si associa a un outcome peggiore, mentre il recupero di una LVEF normale (fenotipo improved, HFimpEF) si associa ad una prognosi significativamente migliore (Madaudo et al., 2025; Zamora et al., 2022);
- Il vantaggio in termini di sopravvivenza dell'HFpEF rispetto all'HFrEF rimane oggetto di dibattito: considerato rilevante in ampie metanalisi, come nello studio MAGGIC del 2013, appare invece trascurabile in diversi studi di coorte (Braunwald, 2013; McDonagh et al., 2021a).

È interessante notare, inoltre, che la popolazione femminile geriatrica è maggiormente suscettibile all'HFpEF: la causa sembra risiedere in una complessa interazione tra l'assetto ormonale, specifici pattern di rimodellamento miocardico e profili di rischio cardiovascolare tipizzati per sesso (Ebong et al., 2025). È paradossale riscontrare che, a fronte di un quadro sintomatologico più invalidante e di una maggiore severità della congestione sistemica (che incide negativamente sulla qualità della vita), le donne presentano una sopravvivenza e una prognosi clinica globale più favorevoli rispetto alla controparte maschile (Ebong et al., 2025).

Il tasso medio di ospedalizzazione è di circa 1,3 ricoveri per persona-anno, con una quota prevalente (63%) attribuibile a cause non cardiovascolari (McDonagh et al., 2021a). Tra i principali predittori indipendenti di ospedalizzazione figurano diabete mellito, che incrementa il rischio di 1,5 volte, ma anche altre comorbidità e parametri clinici, come la fibrillazione atriale, un elevato BMI, elevati livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) (McDonagh et al., 2021a).

È stato osservato in una metanalisi basata su studi provenienti da 179 paesi come il costo globale dell'HF nel 2021 abbia raggiunto i 284,17 miliardi di dollari all'anno, dovuto quasi egualmente a costi diretti (48%) e a costi indiretti (52%) (Haynes & Spatz, 2025). Ciò si traduce in un netto aumento

rispetto al passato: la precedente metanalisi svolta da *Cook et Al*, stimava il costo dell'HF nel 2012 di 127,46 miliardi (+122.95% aggiustato con l'inflazione).

L'aumento dei costi diretti è principalmente dovuto a:

- impatto di bilancio della Guideline-Directed Medical Therapy (GDMT): le nuove classi farmacologiche (ARNI e SGLT2i), pur vantando un eccellente profilo di costo-efficacia dal punto di vista socio-sanitario, presentano costi diretti sensibilmente superiori rispetto alle terapie convenzionali. Ciò è destinato a cambiare nel breve termine con l'imminente l'ingresso dei farmaci generici;
- Costo del lavoro e oneri amministrativi;
- Incremento della speranza di vita: il miglioramento degli esiti *quoad vitam*, garantito dai nuovi trattamenti, espande l'orizzonte temporale delle necessità assistenziali. I pazienti sopravvivono più a lungo, assorbendo maggiori risorse per il management cronico delle comorbidità e delle patologie età-correlate;
- Disparità globale nel pricing dei farmaci;
- Sotto-prescrizione delle terapie evidence-based (Haynes & Spatz, 2025).

Global Burden of Heart Failure

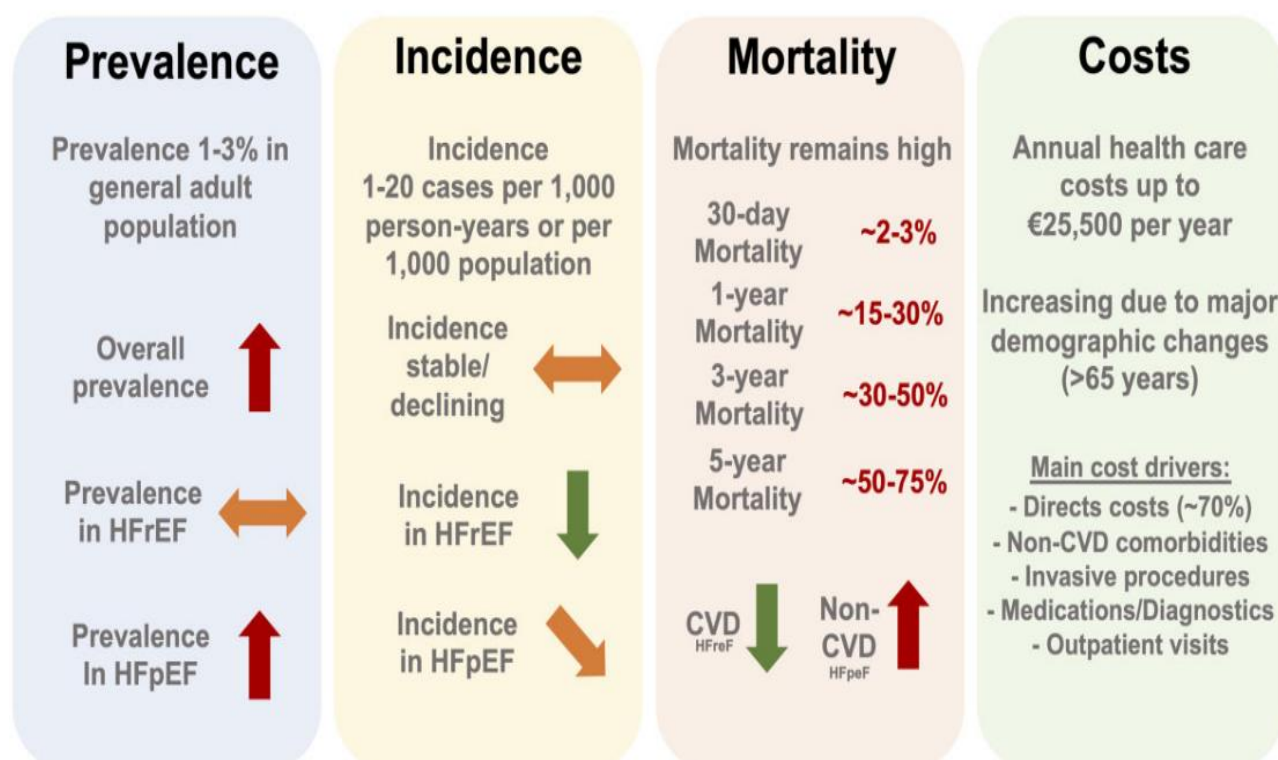


Figura 4: Carico medico ed economico globale dello scompenso cardiaco (Savarese et al., 2022)

4. Gestione dello scompenso cardiaco acuto in Pronto Soccorso

a. La diagnosi dello scompenso cardiaco acuto

AHF può comparire come riacutizzazione (ADHF), o come prima manifestazione, con una prognosi più infausta. Al primo contatto con il paziente, il medico deve avviare il percorso diagnostico, allo scopo di escludere qualsiasi condizione pericolosa per la vita; ciò avviene seguendo l'algoritmo diagnostico proposto dalla ESC (Figura 5).

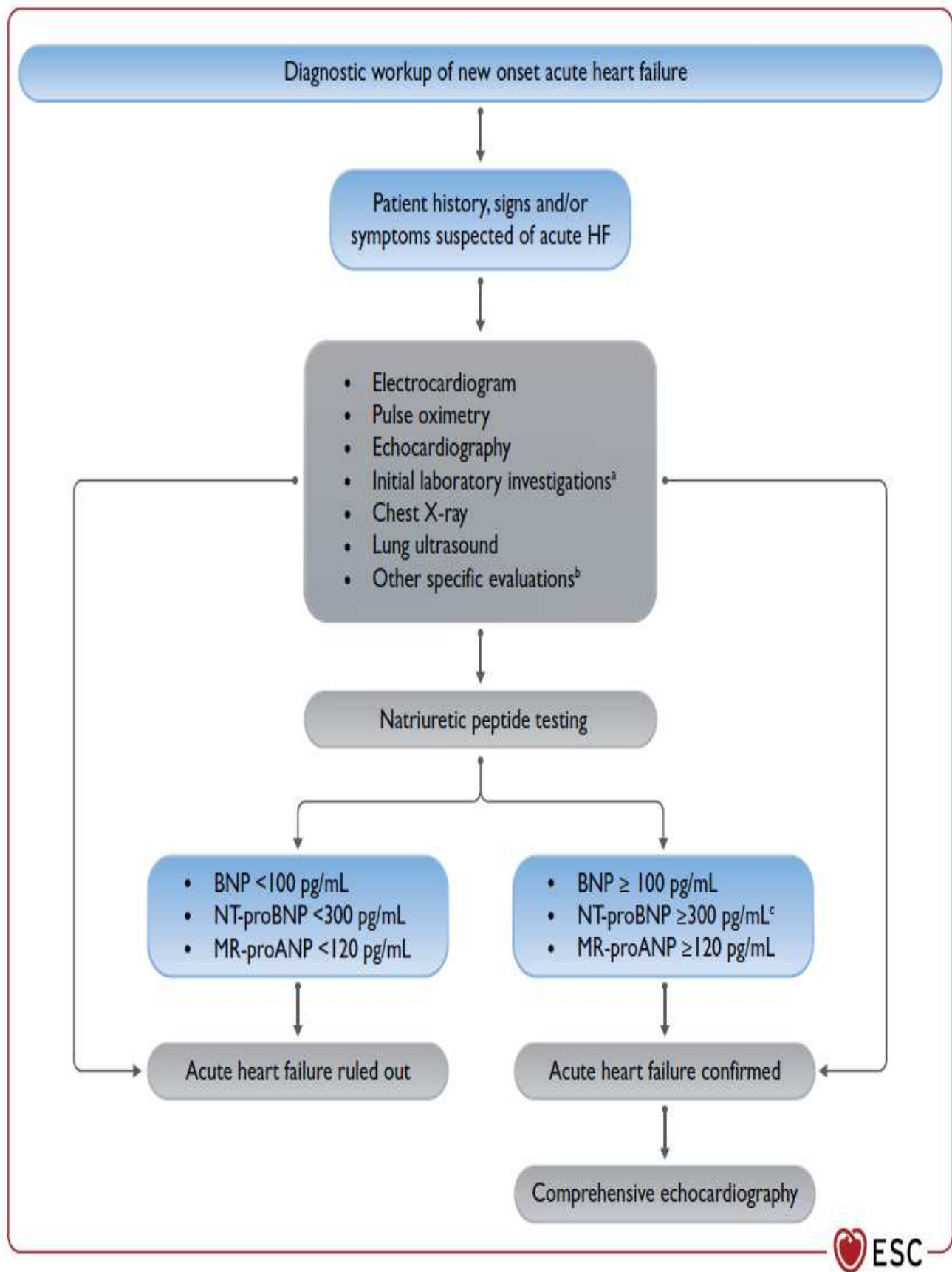


Figura 5: Algoritmo diagnostico per scompenso cardiaco acuto di nuova insorgenza (McDonagh et al., 2021).

Gli esami suggeriti nel work-up di AHF sono:

- ✓ **ECG**, che va eseguito al tempo 0, durante il ricovero e alla dimissione, al fine di escludere aritmie o infarto del miocardio;
- ✓ **LUS**, ecografia toracica al letto del paziente. Mostra chiaramente segni di congestione polmonare, identificando le *linee B* negli spazi intercostali;
- ✓ **Ecocardiografia bedside o PoCUS**, in grado di indagare il funzionamento meccanico del cuore, eventuali segni di disfunzione valvolare e/o di congestione;
- ✓ **NPs**, dotati in questo setting di un elevato valore predittivo negativo;
- ✓ **Rx torace**, può indagare segni di congestione e di infezione polmonare;
- ✓ **Indagini laboratoristiche** che includano elettroliti sierici (come sodio, potassio e cloro), lattati, TSH, procalcitonina, panel del ferro (transferrina, ferritina);
- ✓ **Pulsossimetria ed emogas**, utili per escludere e valutare un'insufficienza respiratoria associata ad AHF;

b. Fenotipi clinici dello scompenso cardiaco acuto

La presentazione clinica dello scompenso cardiaco acuto può essere declinata in 4 fenotipi, poi riassunti nella tabella 1:

a. ADHF

È la forma più comune (50-70%) ed abitualmente la meno grave. Spesso insorge in pazienti con storia di scompenso cardiaco cronico e disfunzioni cardiache; la clinica è graduale e si caratterizza soprattutto per la ritenzione idrica, che successivamente determina congestione sistemica. Il trattamento prevede l'identificazione delle cause scatenanti e la risoluzione della congestione mediante l'uso di diuretici.

b. Edema Polmonare Acuto (EPA)

Può essere causato da un aumento del post-carico e/o da una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro o da una patologia valvolare. La sua caratteristica principale è la congestione polmonare: l'accumulo di fluidi si riassorbe dai polmoni, alterandone la fisiologia e causando insufficienza respiratoria acuta. Si può avere dunque dispnea con ortopnea, tachipnea (definita dalle linee guida come una frequenza respiratoria >25 atti respiratori al minuto). L'insufficienza respiratoria può essere sia di primo tipo (ipossiemia senza ipercapnia) sia di secondo tipo (ipossiemia ed ipercapnia), che spesso rappresenta la sua evoluzione. L'insufficienza respiratoria acuta insorge rapidamente, motivo per cui bisogna agire tempestivamente somministrando ossigeno e adoperando sistemi a pressione positiva atti a migliorare il recruitment alveolare (HFNC o CPAP). Da un punto di vista farmacologico, i diuretici restano il cardine di questa condizione, ma possono essere considerati anche altri farmaci, come i vasodilatatori, adoperati per aumentare la capacità del sistema vascolare polmonare e ridurre la dispnea.

c. Scompenso destro isolato (ScVDx)

È caratterizzato da disfunzione del ventricolo destro e/o da ipertensione polmonare precapillare. È frequentemente associato ad ipotensione sistemica, e spesso allo scompenso del ventricolo destro fa seguito una disfunzione del sinistro per ridotto precarico, con una conseguente riduzione della gittata cardiaca.

d. Shock cardiogeno (CS)

È la condizione più grave. Consiste in un'ipoperfusione sistemica dovuta a una riduzione della gittata cardiaca, con possibile multiorgan failure (MOF) e morte. Può essere acuto, in seguito a una perdita improvvisa di miocardio vitale (miocarditi acute od ampie lesioni ischemiche-infartuali), o progressivo, come conseguenza di uno scompenso cardiaco cronico avanzato. È una sindrome caratterizzata da ipoperfusione, che non necessariamente comporta ipotensione: la pressione arteriosa può infatti essere mantenuta grazie a meccanismi compensatori, come

la vasocostrizione periferica. Spesso si ha anche una congestione di accompagnamento. La diagnosi prevede la compresenza di segni clinici - come estremità fredde e sudate, oliguria, confusione, vertigini - e di manifestazioni biochimiche dell'ipoperfusione - come acidosi metabolica e aumento della creatinina e dei lattati (McDonagh et al., 2021)

Tabella 1: Fenotipi clinici dello scompenso cardiaco acuto

	ADHF	EPA	SCVDx	CS
Meccanismo principale	Disfunzione ventricolare sx, ritenzione di liquidi e sodio	Incremento postcarico, disfunzione diastolica, malattia valvolare acuta	Disfunzione ventricolare dx, incremento pressione polmonare precapillare	Disfunzione cardiaca severa
Causa principale	Accumulo di fluidi	Redistribuzione dei fluidi e insufficienza respiratoria acuta	Incremento CVP, ipoperfusione sistemica	Ipoperfusione sistemica
Esordio	Graduale (giorni)	Rapido (ore)	Rapido o graduale	Rapido o graduale
Alterazioni emodinamiche	Incremento PCWP/LVDEP CO normale/ridotto SBP normale/ridotta	Incremento PCWP/LVDEP CO normale/ridotto SBP normale/elevata	CO ridotto, SBP ridotto	Incremento PCWP/LVDEP CO ridotto SBP ridotta
Presentazione clinica	Caldo e umido Freddo e asciutto	Caldo e umido	Freddo e asciutto Freddo e umido	Freddo e umido
Trattamento	Diuretici Vasopressori Inotropi MCS, RRT	Diuretici Vasodilatatori	Diuretici, vasopressori, inotropi, MCS, RRT	Vasopressori, inotropi, MCS, RRT

c. Attuale management del paziente con scompenso cardiaco acuto in Pronto Soccorso

L'attuale management è regolato dalle linee guida ESC (Figura 6).

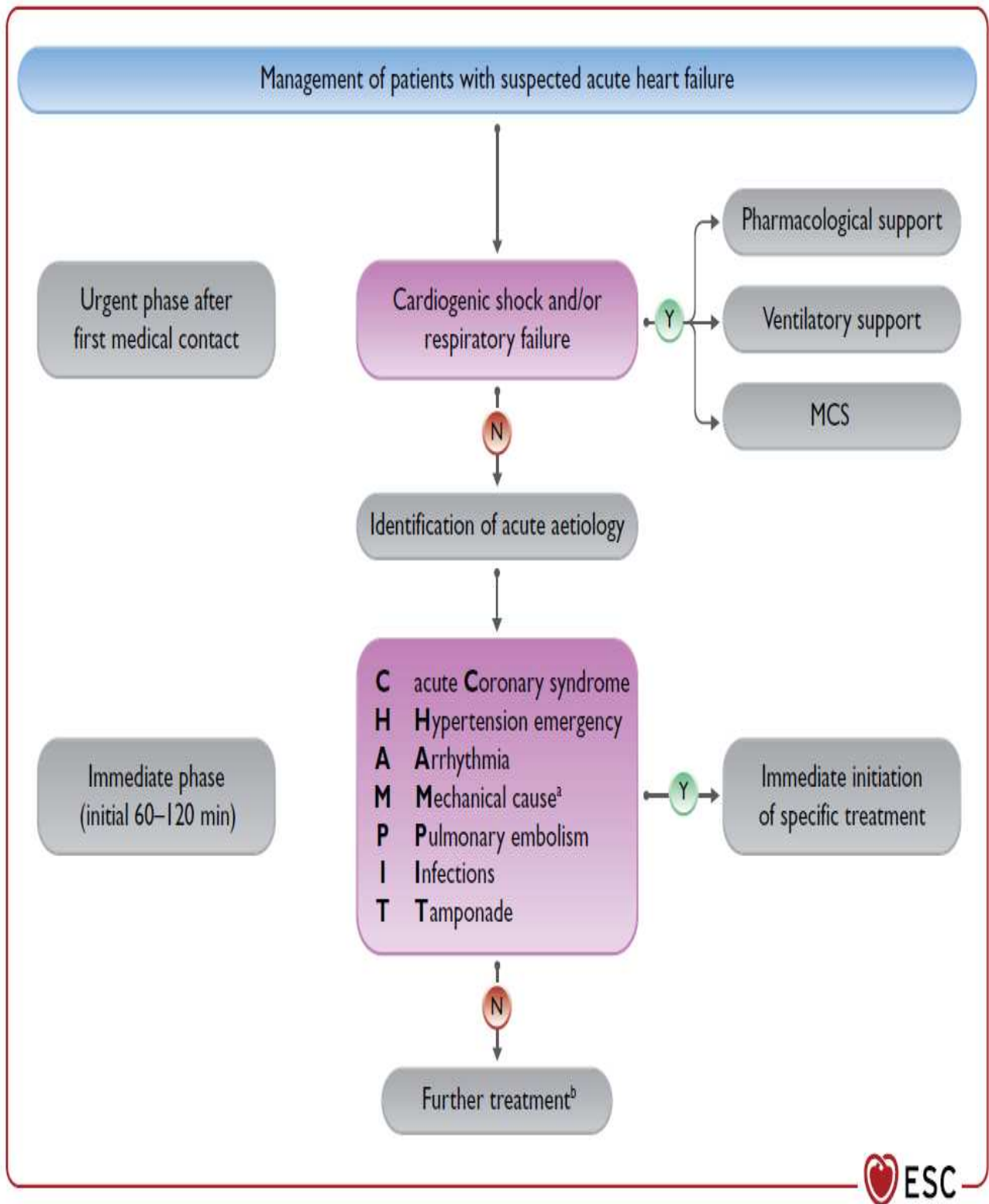


Figura 6: Gestione acuta dello scompenso cardiaco acuto in condizioni di emergenza ed urgenza (McDonagh et al., 2021a)

La prima fase ha luogo nel momento in cui il paziente entra in contatto con il personale medico. Al primo contatto è obbligatorio rilevare la presenza di condizioni immediatamente a rischio di vita, rappresentate nel caso di AHF dallo shock cardiogeno e dall'insufficienza respiratoria acuta. Tali condizioni di emergenza devono essere valutate secondo l'algoritmo ABCDE. Esso rappresenta l'approccio clinico sistematico universale per la rapida identificazione e il trattamento delle condizioni potenzialmente letali nel paziente critico, medico o traumatizzato. L'approccio ABCDE è stato sviluppato di modo da garantire una priorità temporale delle problematiche da gestire in urgenza (*treat first what kills first*):

- *A sta per Airways*: va garantita la pervietà delle vie aeree superiori;
- *B sta per Breathing*: si indaga la presenza e la qualità dell'attività ventilatoria, assicurando una sufficiente ossigenazione tissutale e un corretto smaltimento della CO₂;
- *C sta per Circulation*: si valuta frequenza cardiaca, polsi arteriosi, pressione arteriosa, tempo di refill capillare. L'obiettivo è l'identificazione precoce dei segni di shock;
- *D sta per Disability*: viene svolta una rapida stima dello stato neurologico;
- *E sta per Exposure*: si esamina il paziente in toto, con una rivalutazione "testa-piedi"

I. Il paziente in shock cardiogeno

Nel paziente in *shock cardiogeno* occorre primariamente identificare la presenza di sindrome coronarica acuta e/o di complicanze meccaniche, così da ricorrere alla PCI o ad un intervento cardiocirurgico d'urgenza: la correzione della causa scatenante, difatti, è tuttora ritenuto l'unico possibile approccio per ridurre la mortalità e la morbidità dello shock cardiogeno. Nel frattempo, è raccomandato di fornire ossigeno e supporto ventilatorio, se necessario. Si può valutare il supporto farmacologico all'emodinamica mediante inotropi e vasopressori e considerare MCS come misure a ponte fino alla stabilizzazione, a cui può seguire un trattamento eziologico. Se l'ipoperfusione persiste, con progressione verso un quadro di

MOF, si possono considerare cure palliative o, in casi selezionati, estendere MCS con sistemi più invasivi, come la VA-ECMO, e supportare l'insufficienza d'organo con sistemi di ultrafiltrazione avanzati, come la CVVH (McDonagh et al., 2021a). Le linee guida della ESC forniscono un algoritmo decisionale più che adeguato, come mostrato nella Figura 7.

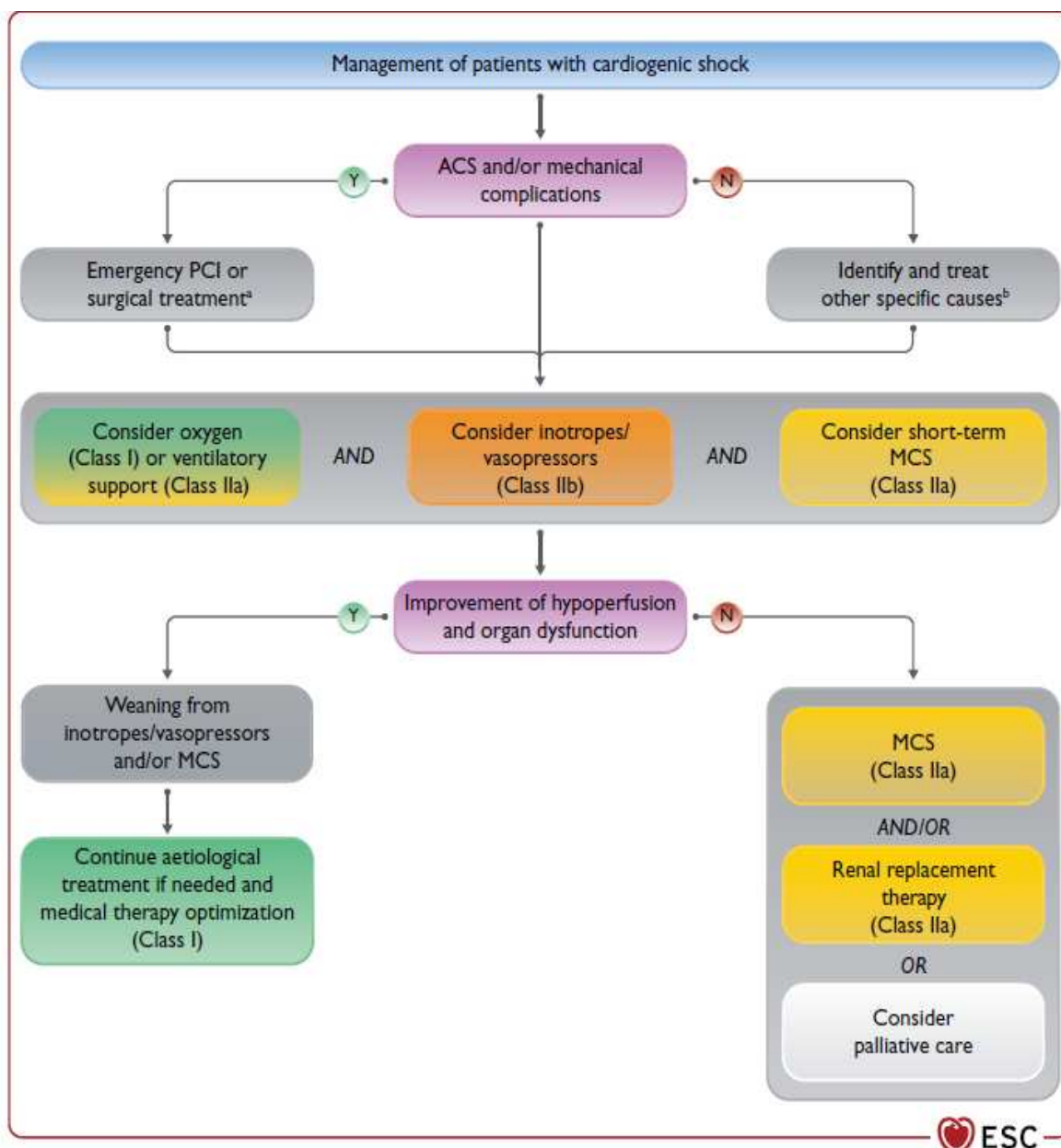


Figura 7: Management of cardiogenic shock (McDonagh et al., 2021a)

II. Il paziente con situazioni di emergenza, secondo lo mnemonico CHAMPIT

Esclusi i quadri di shock e/o insufficienza respiratoria, occorre escludere le cause precipitanti, rapidamente fatali di AHF, ma correggibili, riassunte con l'acronimo CHAMPIT: C sta per

acute Coronary Syndrome, H sta per *Hypertensive Emergency*, A sta per *Arrhythmias*, come aritmie rapide o gravi bradicardie/disturbi della conduzione, M sta per *Mechanical Causes*, come insufficienza valvolare acuta, P sta per *acute Pulmonary embolism*, I sta per *Infection*, T sta per *Tamponade*.

a) Sindrome Coronarica Acuta

Lo scompenso cardiaco acuto nel contesto di una sindrome coronarica acuta (HF-ACS) è pericolosamente frequente e si associa a un aumento della mortalità e delle complicanze sia a breve sia a lungo termine. A livello epidemiologico, è interessante notare che la popolazione più a rischio è costituita da donne anziane con storia di diabete mellito di tipo 2, ipertensione e patologie cardiache. Comprensibilmente, saranno più suscettibili alla coesistenza HF-ACS i pazienti con storia di CHF (38%), mentre l'incidenza dello scompenso cardiaco *de novo* in pazienti con diagnosi di ACS si attesta circa al 12%. Un danno miocardico più esteso, evidenziato da un incremento significativo della troponina ad alta sensibilità (hs-Tp), correla con l'insorgenza di HF-ACS, shock cardiogeno e aumenta il rischio di mortalità a breve e lungo termine. Analogamente, indici di flogosi, come la PCR ad alta sensibilità e la leucocitosi, mostrano un'associazione con HF-ACS e con la riduzione della frazione di eiezione, determinando tassi più elevati di ospedalizzazione e decesso. Tuttavia, la valutazione dello stretching miocardico mediante BNP o NT-proBNP emerge come il marcatore prognostico più accurato per stratificare il rischio di *exitus* e riospedalizzazione.

Le linee guida prevedono l'uso di un beta-bloccante, di un ACE-inibitore o un sartano e di un antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA), a condizione che non vi sia una forte controindicazione. Tuttavia, queste terapie di comprovato beneficio nei quadri di HF-ACS risultano spesso sottoutilizzate a causa della preoccupazione dei clinici per il rischio di ipotensione o di danno renale. (Harrington et al., 2022). Recenti studi hanno sottolineato l'importanza della somministrazione già in setting ospedaliero degli SGLT2i (game-changer comprovati nella terapia dello scompenso) in pazienti con HF-ACS (Severino et al., 2025).

Questa strategia (come dimostrato dai trial più recenti) si è rivelata sicura ed estremamente efficace nel ridurre l'incidenza di mortalità cardiovascolare e di riospedalizzazione per HF a breve e medio termine. Sembra che l'efficacia di questi farmaci sia direttamente correlata con il loro effetto sull'energetica miocardica, sui processi di rimodellamento ventricolare sinistro, sui profili cardiometabolici e sulla stabilizzazione della placca coronarica (Severino et al., 2025).

b) Urgenze Ipertensive

Lo scompenso cardiaco acuto iperteso (Hypertensive AHF, H-AHF) è definito da due elementi cardine: pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg (spesso ≥ 160 mmHg) e la presenza di edema polmonare acuto cardiogeno, tipicamente a rapida insorgenza. Rispetto alla deplezione di volume indotta dai diuretici, questo tipo di pazienti trae maggior beneficio dalla terapia con vasodilatatori.

Sebbene circa il 50% dei pazienti con AHF presenti una PAS >140 mmHg, non tutti appartengono al fenotipo H-AHF: è l'insorgenza rapida dell'edema polmonare a determinarne l'eziologia. La vasocostrizione massiva genera una redistribuzione acuta dei fluidi corporei, che fungono da vero e proprio *primum movens* dello scompenso: comprendiamo dunque che il driver fisiopatologico dell'acuzie è vascolare e non volemico. Il rapido sovraccarico volemico delle sezioni destre (strutturalmente più sensibili alle variazioni di pressione) induce un disaccoppiamento ventricolo-arterioso, una dissincronia miocardica e un'inefficienza meccanica. Contemporaneamente, la vasocostrizione arteriosa incrementa drasticamente il postcarico del cuore sinistro. In questo caso, l'edema polmonare è causato dalla redistribuzione dei fluidi e non dal loro accumulo: ciò ci rende più facile comprendere perché l'uso dei diuretici sia dibattuto e di fatto, circostanziale. I pazienti con H-AHF hanno una miglior prognosi rispetto a quelli affetti da AHF e ipotensione/normotensione.

I vasodilatatori dimostrano la massima efficacia nei pazienti che associano elevati valori pressori a un esordio o a un'esacerbazione improvvisa del quadro sintomatologico. L'obiettivo è una riduzione rapida della PAS di circa il 25% nelle prime 2 ore, con un target iniziale < 140 mmHg, garantendo un'adeguata perfusione d'organo. In questi pazienti appare di fondamentale importanza applicare una pressione tele-espiratoria mediante supporti ventilatori con pressione positiva continua (CPAP) o sistemi di ventilazione Bi-level (BiPAP). L'incremento della pressione intratoracica comporta una significativa riduzione del ritorno venoso e una riduzione della pressione del ventricolo sinistro (Levy & Editors, 2021; McDonagh et al., 2021).

c) Aritmie

i. Fibrillazione Atriale

Spesso scompenso cardiaco e fibrillazione atriale (FA) coesistono e condividono meccanismi fisiopatogenetici comuni, alimentandosi a vicenda tramite rimodellamento cardiaco, attivazione di sistemi neuro-ormonali e disfunzione del ventricolo sinistro legata alla tachicardia. Lo scompenso cardiaco acuto causato dalla fibrillazione atriale (tachicardiomiopatia) ha nel complesso una prognosi migliore rispetto all'AHF da altre cause; al contrario, l'insorgenza di fibrillazione atriale in uno CHF ne peggiora l'outcome. Il management comprende:

- *identificazione e trattamento* di possibili cause di fibrillazione atriale, come ipertiroidismo, disturbi elettrolitici, patologie della mitrale, ipertensione incontrollata e infezioni;
- *terapia dello scompenso cardiaco*: se c'è congestione somministrare diuretici, così che si possa ridurre l'ipertono simpatico e di conseguenza la frequenza ventricolare, con lo scopo di favorire il ripristino spontaneo del ritmo sinusale; si ricorda che la presenza di fibrillazione esclude la somministrazione di ivabradina, la quale ha come target farmacologico le correnti If del nodo

senoatriale e necessita di ritmo sinusale. Sembra che la terapia di risincronizzazione cardiaca CRT e l'uso di ACE-inibitori nel contesto di HF diminuisca la probabilità di sviluppare FA, che rimane una patologia età correlata.

- *prevenzione degli eventi cardioembolici*: in assenza di controindicazioni, l'impostazione di una terapia anticoagulante orale a lungo termine è raccomandata in tutti i pazienti affetti da HF con concomitante FA, indipendentemente dal pattern temporale dell'aritmia (parossistica, persistente o permanente). Il farmaco maggiormente consigliato è l'anticoagulante diretto (DOAC), fatta eccezione per la FA valvolare con protesi meccanica in cui è ancora preferibile l'utilizzo di antagonisti della vitamina K (VKA).
- *rate control*: i beta-bloccanti rappresentano la terapia di prima linea nell'HFrEF e nell'HFmrEF, con la digossina relegata a farmaco di seconda linea o addizionale, pur mostrando un discreto impatto anche nell'HFpEF. Nelle fasi acute con instabilità emodinamica si può ricorrere all'amiodarone endovenoso per ridurre l'attività ventricolare. I calcio-antagonisti, seppur efficaci nel controllo della frequenza cardiaca, sono generalmente controindicati per il loro effetto inotropo negativo. In fase acuta, alcuni studi considerano l'utilizzo di magnesio solfato quale terapia di add-on per ridurre la frequenza cardiaca in casi refrattari al trattamento standard, tuttavia l'efficacia di tale molecola è ancora oggetto di dibattito.
- *rhythm control*: la cardioversione elettrica è raccomandata in urgenza per i quadri di scompenso acuto emodinamicamente instabili, sempre subordinata ad una valutazione del rischio tromboembolico. Per la strategia farmacologica nel paziente con AHF l'amiodarone resta l'unica molecola prescrivibile, data la formale controindicazione dei farmaci di classe Ic e del dronedarone

nell'HFrEF per l'aumento della mortalità. Sebbene i trial storici sulla sola terapia medica non abbiano dimostrato una superiorità prognostica del *rhythm* sul *rate control*, le evidenze recenti propendono per un intervento precoce di ripristino del ritmo, laddove possibile, per gli effetti emodinamici. In particolare, l'ablazione transcatetere (supportata dai dati del trial CASTLE-AF) ha dimostrato una drastica riduzione della mortalità e delle riospedalizzazioni per HF in coorti selezionate (McDonagh et al., 2021a). L'ablazione del nodo atrioventricolare, subordinata all'impianto di *pacemaker* *biventricolare*, costituisce infine la strategia di *bail-out* nei quadri refrattari all'ottimizzazione farmacologica e non candidabili all'ablazione atriale.

ii. Aritmie ventricolari

L'instabilità emodinamica osservabile nell'AHF determina repentini cambiamenti del substrato funzionale, che fungono da catalizzatori aritmogeni, aumentando la suscettibilità alle aritmie ventricolari. Inoltre, in molti pazienti con ADHF, le alterazioni morfologiche, la coronaropatia e il rimodellamento ventricolare preesistenti costituiscono il substrato anatomico ideale per la genesi delle aritmie ventricolari durante le instabilizzazioni. Il riscontro di aritmie ventricolari di nuova insorgenza nell'AHF rappresenta un severo indicatore prognostico negativo, strettamente correlato a un peggioramento dell'*outcome*. Risultano ancora oggetto di dibattito il *timing* ottimale e i criteri per l'interventistica coronarica e per l'impianto di defibrillatore automatico (ICD) (Gorenk et al., 2024).

iii. Bradiaritmie

Le bradiaritmie precipitano un quadro di scompenso cardiaco acuto qualora la marcata riduzione della frequenza ventricolare comprometta in modo critico la portata cardiaca, determinando ipoperfusione sistemica e un rapido incremento delle pressioni telediastoliche. Sul piano fisiopatologico, l'instabilità emodinamica è principalmente

associata ai blocchi atrio-ventricolari (BAV) di alto grado o completi e alle disfunzioni severe del nodo seno-atriale; in tali contesti, il deficit cronotropo risulta frequentemente aggravato dalla perdita della fisiologica sincronia atrio-ventricolare e dalla concomitante disfunzione diastolica o sistolica del miocardio (Glikson et al., 2021). I criteri per l'indicazione al pacing non cambiano nel paziente con HF rispetto alla popolazione cardiologica generale. Tuttavia, la stimolazione apicale tradizionale del ventricolo destro (RV pacing) induce un pattern di attivazione elettrica asincrona (analogo a un blocco di branca sinistra). A lungo termine, questo disordine di attivazione causa un rimodellamento sfavorevole e un deterioramento della frazione di eiezione (LVEF), configurando la cosiddetta *pacemaker-induced cardiomyopathy*. qualora un paziente affetto da HFrEF presenti un'indicazione a stimolazione ventricolare frequente (es. blocco AV di grado avanzato o FA bradicardica), il pacing in RV è controindicato come scelta di prima linea, preferendo l'impianto di pacing biventricolare (CRT) (McDonagh et al., 2021). Per ovviare ai limiti del pacing RV senza ricorrere necessariamente alla *CRT biventricolare classica* (spesso tecnicamente complessa per via dell'anatomia del seno coronarico), si sta diffondendo il pacing fisiologico (stimolazione del sistema di conduzione nativo, come l'*His-bundle pacing* o il *left bundle branch area pacing*) (Abdelrahman et al., 2018).

d) Cause meccaniche:

I. Patologie valvolari:

- **Stenosi aortica:** può essere causa o aggravare lo scompenso cardiaco inducendo un aumento del postcarico del ventricolo sinistro, con conseguente rimodellamento e ipertrofia di quest'ultimo. Nei casi in cui AHF insorge in un paziente con stenosi aortica, la correzione della patologia valvolare deve essere considerata in tempi brevi a stabilizzazione avvenuta, vista la prognosi

peggiore di questi pazienti. La terapia medica è utile solo per gestire i sintomi dello scompenso (evitando, se possibile, terapie con vasodilatatori a causa del rischio di ipotensione e di ipoperfusione coronarica). Il trattamento definitivo consiste nell'intervento valvolare, con approccio chirurgico (SAVR) o transcateretere (TAVI). Vengono raccomandati per stenosi aortica severa sintomatica ad alto gradiente (Area Valvolare ≤ 1 cm², Gradiente medio ≥ 40 mmHg), a prescindere dall'LVEF, previa correzione di stati ad alta gittata e solo se l'aspettativa di vita è maggiore di un anno.

- **Insufficienza aortica:** causa dilatazione del ventricolo sinistro, con conseguente disfunzione e scompenso cardiaco. Vengono usati gli inibitori del RAAS per la gestione dell'HF, mentre è necessaria cautela con i betabloccanti, poiché la bradicardia indotta prolunga il tempo di riempimento diastolico, con possibile aumento del rigurgito. La chirurgia è obbligatoria nei pazienti sintomatici, indipendentemente dalla LVEF.
- **Insufficienza mitralica:** può essere primaria (organica) o funzionale (SMR). Mentre nel primo caso ci troviamo di fronte a una patologia valvolare, nel secondo caso abbiamo una patologia del ventricolo (o dell'atrio) che si ripercuote sulla valvola e ha una prognosi assai sfavorevole. Comprensibilmente, nell'insufficienza mitralica organica il gold standard nei pazienti sintomatici è la correzione chirurgica. Nell'insufficienza mitralica funzionale si intraprendono inizialmente l'ottimizzazione della GDMT e la risincronizzazione cardiaca. In caso di fallimento si può ricorrere a differenti tipi di trattamento chirurgico, sincronizzato con bypass aorto-coronarico se coesiste HFrEF con indicazione a rivascolarizzazione.
- **Insufficienza tricuspidalica:** può essere causa o conseguenza di una disfunzione del ventricolo destro e di HF. La terapia si basa sui diuretici per

ridurre la congestione sistemica. L'approccio chirurgico è obbligatorio in caso di patologia valvolare sinistra concomitante. L'intervento sulla sola IT isolata è possibile, ma è associato a un'alta mortalità intraospedaliera, in parte legata allo stadio terminale dei pazienti. Le nuove procedure percutanee offrono un buon miglioramento emodinamico-sintomatologico con bassi tassi di complicanze, sebbene l'impatto prognostico a lungo termine sia in fase di studio (McDonagh et al., 2021).

II. **Complicanze post-IMA:** dopo un infarto miocardico acuto si possono osservare varie complicanze meccaniche, tra cui rottura dei muscoli papillari (più frequentemente del postero-mediale), rottura del setto interventricolare (che genera uno shunt sinistro-destro acuto con rapido sovraccarico di volume biventricolare e instabilità emodinamica) e rottura della parete libera del ventricolo sinistro (spesso rapidamente fatale per tamponamento cardiaco e dissociazione elettromeccanica PEA). Queste alterazioni causano un'insufficienza cardiaca che spesso esita nello shock cardiogeno.

e) **Trauma Cardiaco Chiuso (BCI):** è una sindrome clinica imprevedibile che richiede monitoraggio continuo ed ecocardiografia precoce e seriata. Lo spettro d'esordio spazia da contusioni occulte (asintomatiche, con isolate alterazioni ECG come BBD o *leak* troponinico) a quadri di instabilità elettromeccanica (aritmie o disfunzione acuta del VDx), fino a catastrofi strutturali (tamponamento da rottura di parete libera o di valvola, con evoluzione verso shock/PEA). Tale entità costituisce una causa imprescindibile di scompenso cardiaco acuto de novo. La prognosi a lungo termine è dicotomica: le lesioni meccaniche potenzialmente sono curabili *ad integrum* tramite intervento chirurgico; al contrario, il danno miocardico contusivo spesso evolve in fibrosi, innescando un rimodellamento che può evolvere in CHF, tipicamente HFrEF, con marcata suscettibilità ad aritmie. Un'altra complicanza della contusione cardiaca è rappresentata dall'emopericardio senza rottura di cuore, che può avere

manifestazioni estremamente eterogenee, che variano da una sottile falda autorisolvibile fino al tamponamento cardiaco (Biffl et al., 2024).

f) Embolia Polmonare: può causare uno scompenso destro. Quando oltre il 30% del circolo polmonare è ostruito, il postcarico del ventricolo destro aumenta bruscamente. La prevalenza dello scompenso cardiaco acuto destro nel corso di embolia polmonare varia dal 25 al 60%, in base alla definizione e alla metodica di imaging utilizzata; è importante sottolineare che il sopraggiungere di AHF in EP quadruplica il rischio di morte a causa del persistente sovraccarico pressorio (Luk et al., 2025). Nelle linee guida della ESC riguardanti la gestione dei pazienti con scompenso destro isolato, il primo passo è escludere e risolvere un infarto del ventricolo destro o un'embolia polmonare acuta (McDonagh et al., 2021a). La diagnosi si basa sulla probabilità clinica pre-test nei pazienti emodinamicamente stabili (Score di Wells o Revised Geneva Score): se è improbabile, si procede con il D-Dimero (test di esclusione), se è probabile, con l'Angio-TC (test di conferma) o con l'ecocardiogramma transtoracico (TTE) bedside se il paziente è in shock o instabile. La terapia dipende prettamente dall'instabilità emodinamica: se il soggetto è emodinamicamente instabile si procede con bolo di UFH ad alte dosi e poi trombolisi sistemica (o embolectomia se la trombolisi fallisce o è controindicata); se è emodinamicamente stabile, si procede con la sola terapia anticoagulante (Konstantinides et al., 2020).

g) Infezioni: coloro che sono affetti da CHF presentano un ampio spettro di comorbidità che li rende particolarmente suscettibili alle infezioni. Tra le due entità c'è un complesso quadro di interdipendenza: le infezioni, in particolare quelle respiratorie, costituiscono un trigger frequente di ADHF, capaci di causare un deterioramento clinico progressivo attraverso ricoveri plurimi. Contemporaneamente, la congestione polmonare cronica e l'edema ad essa associato rendono il parenchima polmonare assai sensibile ai patogeni respiratori, configurando un circuito autoalimentante che determina un progressivo peggioramento di entrambe le condizioni. Tra le infezioni annoveriamo anche le endocarditi, che possono

causare deterioramento valvolare e successivamente insufficienza cardiaca, e le perimiocarditi infettive, in cui il danno citotossico e immuno-mediato deprime la funzione sistolica mentre il successivo rimodellamento fibrotico compromette la diastole, trasformando il danno acuto in un deficit di pompa progressivo (Miro & Ambrosioni, 2019).

h) Tamponamento Cardiaco: configura una severa eziologia di scompenso cardiaco acuto a genesi ostruttiva. L'accumulo rapido di fluido nello spazio pericardico ostacola meccanicamente il riempimento diastolico delle sezioni destre e precipita il quadro emodinamico verso lo shock per riduzione del precarico ventricolare sinistro.

La diagnosi si avvale del sospetto clinico (triade di Beck e polso paradossale), ma richiede la conferma dell'ecocardiogramma transtoracico, in cui si possono osservare il collasso telediastolico delle cavità destre, il versamento pericardico e la dilatazione della vena cava. Trattandosi di un deficit di pompa secondario a un ostacolo esterno, l'approccio farmacologico convenzionale per l'insufficienza cardiaca risulta inefficace o persino deleterio: il trattamento è basato sulla decompressione d'urgenza del sacco pericardico tramite pericardiocentesi ecoguidata (Adler et al., 2015).

III. Il paziente con AHF de novo e ADHF

Lo scompenso cardiaco acuto può essere suddiviso in AHF de novo, in cui la patologia è al primo esordio, e in AHF riacutizzato, espressione del peggioramento di una patologia già preesistente. Sono due quadri ben diversi, sia dal punto di vista della prospettiva di recupero futuro sia da quello della qualità della vita.

Nell'AHF *de novo* l'esordio è spesso severo per sintomatologia, con una LVEF depressa (la mediana è al 30%) e una congestione marcata; la riserva funzionale d'organo (rene, fegato) è tuttavia spesso ancora intatta. In uno studio europeo si è visto che circa il 50% assume già farmaci appartenenti alla GDMT (come ACE-i o beta-bloccanti a basso dosaggio) per altre indicazioni come ipertensione o coronaropatia, che rappresentano comorbidità comuni nei

pazienti con scompenso cardiaco. Nello stesso studio è stata analizzata la qualità della vita di questi pazienti tramite questionari (EQ-5D-5L e VAS) e si è riscontrata una qualità di vita migliore rispetto a quella dei pazienti con worsening AHF: sebbene l'evento acuto sia improvviso e limitante, nella maggior parte dei casi la rapida risoluzione della congestione (grazie in primis ai diuretici) restituisce altrettanto rapidamente il benessere (Malgie et al., 2025). La sfida in questi pazienti è saper cogliere la finestra di opportunità, iniziando prima della dimissione i “Fantastic Four”, la quadruplice terapia cardine del trattamento di HF: SGLT2i, MRA, beta-bloccanti, ACEi o ARNI o ARB. Il limite principale è la tolleranza emodinamica: se il paziente è naïve, rischia ipotensione sintomatica o rialzi transitori della creatinina, richiedendo un monitoraggio stretto. Il *worsening HF* è la progressiva perdita di compenso emodinamico in un paziente con diagnosi nota e in follow-up (in media da circa 5,7 anni). Dal punto di vista fisiopatologico rappresenta la naturale evoluzione dell'esaurimento della riserva funzionale miocardica. Se in fase cronica stabile la LVEF poteva essere parzialmente recuperata, durante la riacutizzazione si assiste a un nuovo declino. È frequente lo sviluppo di insufficienza ventricolare destra secondaria e di congestione venosa sistemica. A livello di qualità di vita, il paziente è sofferente: i questionari di misurazione della HRQoL (Health-Related Quality of Life) registrano un indice di utilità drammaticamente ridotto (Index 0,67), a testimonianza di come il soggetto sia provato non solo dai sintomi fisici (dispnea persistente, astenia invalidante, edemi), ma anche dal carico psicologico delle continue riospedalizzazioni.

Spesso la terapia è somministrata a dosaggi submassimali o massimali tollerabili, ma ciò non basta a controllare la patologia, che richiederebbe di alzare il dosaggio a discapito dei parenchimi renali ed epatico, già affaticati da anni di terapie. Il problema principale è infatti lo sviluppo di resistenza ai diuretici, dovuta a vari fattori, tra cui la congestione venosa sistemica, l'iperattivazione del RAAS e l'ipertrofia del nefrone distale, con conseguente

riduzione della perfusione renale: ciò costringe spesso il medico urgentista a ricorrere al blocco sequenziale del nefrone per risolvere la congestione sistemica.

I pazienti stabili in ambulatorio sono seguiti dallo specialista dedicato, il quale può finemente modulare la GDMT. Al contrario, la gestione della fase acuta (AHF) ricade sul cardiologo, l'internista o, in minor misura, sul medico d'emergenza-urgenza. Questo gap organizzativo è il motivo principale per cui l'inizio e la titolazione intraospedaliera dei farmaci risulta spesso subottimale al momento della dimissione (Malgie et al., 2024).

Il dato secondo cui i pazienti con HFpEF (frazione di eiezione preservata) afferiscono meno all'ambulatorio HF-dedicato è indicativo: spesso vengono intercettati da geriatri o internisti a causa delle numerose comorbidità, sfuggendo così allo screening precoce territoriale da parte del cardiologo (Malgie et al., 2024). Questo si traduce in una maggiore frequenza di ricoveri in Pronto Soccorso come pazienti con AHF *de novo*. In termini di aderenza terapeutica, il registro HF III documenta l'implementazione della terapia medica ottimizzata (GDMT), con tassi di prescrizione ai target raccomandati superiori rispetto ad altre ampie coorti storiche e in netto progresso rispetto al precedente registro *ESC HF Long-Term* (Lund et al., 2024).

d. Attuali sistemi di stratificazione prognostica nelle sindromi da scompenso cardiaco acuto

I. Lo shock cardiogeno

Il paziente in shock cardiogeno dovrebbe essere monitorato mediante ECG, cateterismo vescicale, cateterismo arterioso periferico, cateterismo venoso centrale e catetere di Swan-Ganz. Quest'ultimo permette di stimare la *gittata cardiaca GC* e di conseguenza il *Cardiac Index CI* ($CI = GC / \text{area di superficie corporea}$) e il *Cardiac Power Output CPO* [$CPO = (PAM \times GC) / 451$]. Lo Swan Ganz è inoltre in grado di calcolare il *pulmonary artery pulsatility index* [$PAPi = (\text{pressione arteriosa polmonare sistolica} - \text{pressione arteriosa polmonare diastolica}) / PVC$] attraverso la stima invasiva delle pressioni polmonari; esso correla con la disfunzione ventricolare destra, nonché ha elevata accuratezza nel prevedere l'insorgenza di

mortalità intraospedaliera in pazienti con infarto inferiore (Fincke et al., 2004). Uno studio retrospettivo del 2020 ha dimostrato l'importanza della valutazione emodinamica coadiuvata da Swan-Ganz: realizzandola prima dell'impianto del supporto meccanico, è in grado di ridurre la mortalità in pazienti colpiti da shock cardiogeno (Garan et al., 2020).

Sono state proposte diverse classificazioni di stratificazione prognostica che integrano parametri clinici e monitoraggio emodinamico:

a) *Classificazione SCAI SHOCK*

Sviluppata dalla *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, è oggi il gold standard per la stadiazione dinamica dello shock. La classificazione si articola in 5 stadi basati su esame obiettivo, marker biochimici, emodinamica invasiva/non invasiva:

- ✓ **Stadio A** (At risk): pazienti a rischio di sviluppare shock cardiogeno (STEMI anteriore esteso, scompenso cardiaco acuto) ma con emodinamica stabile, perfusione conservata e lattati nei limiti.
- ✓ **Stadio B** (Beginning): evidenza clinica di instabilità emodinamica (ipotensione relativa, tachicardia marcata) senza ipoperfusione franca. Lattati ed escrezione urinaria sono nei limiti.
- ✓ **Stadio C** (Classic): ipoperfusione sistemica confermata sia clinicamente (estremità fredde, alterato sensorio) sia biochimicamente (lattati >2 mmol/L, oliguria, peggioramento della funzione renale/epatica). Richiede intervento farmacologico (inotropi/vasopressori) o meccanico oltre alla semplice reintegrazione volemica. Il Cardiac Index (CI) tipicamente è <2.2 L/min/m;
- ✓ **Stadio D** (Deteriorating): Mancata stabilizzazione o peggioramento dei segni di ipoperfusione clinica e biochimica dopo almeno 30 minuti di terapia iniziale, con necessità di escalation (aggiunta di un secondo vasopressore o upgrade del dispositivo MCS). I lattati sono persistentemente alti o in ascesa.

- ✓ **Stadio E (Extremis):** Collasso cardiocircolatorio acuto o imminente, con ipotensione profonda refrattaria nonostante supporto massimale. Spesso associato ad acidosi severa (pH <7.2), lattati >8 mmol/L, necessità di CPR o ECPR.

A qualsiasi stadio può essere apposto il suffisso "A" se vi è una storia di recente arresto cardiaco extraospedaliero o intraospedaliero con sospetto danno cerebrale anossico. La sua presenza aumenta esponenzialmente la probabilità di exitus intraospedaliero in ogni stadio (Naidu et al., 2022).

b) *Classificazione di Marini*

La stadiazione proposta da Marini suddivide i pazienti in tre stadi: pre-shock, shock e shock severo, come riassunto nella Figura 8 (Marini et Al, 2017)

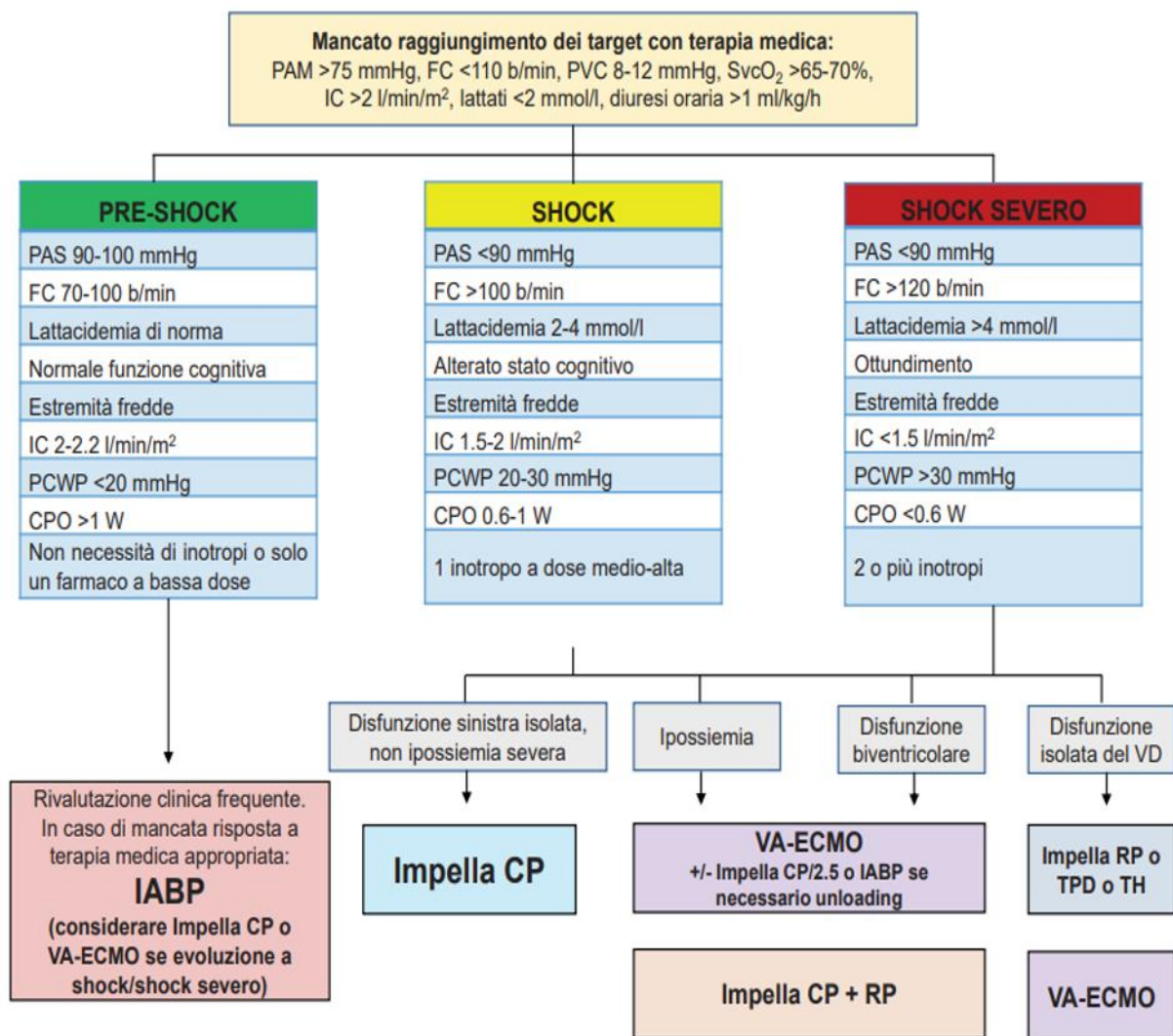


Figura 8: classificazione di Marini dello shock cardiogeno (Marini et Al, 2017)

c) *CardShock Risk Score*

Il CardShock Risk Score, che si compone di sette variabili facilmente reperibili, mostra una buona capacità di discriminazione e può essere utilizzato per la stima precoce della mortalità intraospedaliera.

Tabella 2: variabili clinico-laboratistiche del CardShock Risk Score (Harjola et al., 2015).

PARAMETRO	PUNTI
Età >75 anni	1
Stato confusionale	1
Pregresso infarto miocardico o Bypass coronarico	1
Eziologia ischemica (ACS) dello shock	1
LVEF <40%	1
Lattati 2-4 mmol/L	1
Lattati >4 mmol/L	2
eGFR 30-60 mL/min/1.73m ²	1
eGFR <30 mL/min/1.73m ²	2

Possiamo distinguere pazienti a rischio *basso* (score 0-3), *intermedio* (4-5) e *alto* (6-9), con mortalità rispettivamente del 8,7, 36 e 77% (Harjola et al., 2015).

II. Il paziente in situazioni di emergenza, secondo lo mnemonico CHAMPIT

Nei pazienti in cui AHF è precipitato da una delle eziologie tempo-dipendenti codificate da CHAMPIT, l'impiego esclusivo di score prognostici generali per l'AHF può risultare insufficiente. L'impatto emodinamico di queste condizioni rende utile integrare gli score generali con strumenti prognostici specifici per eziologia, capaci di stimare il rischio a breve termine e orientare la tempistica dell'intervento.

1. Sindrome Coronarica Acuta

Oltre alla storica *Classificazione di Killip-Kimball*, che correla direttamente l'estensione della disfunzione miocardica all'esame obiettivo con la mortalità intraospedaliera, il *gold standard* prognostico è rappresentato dal *GRACE Risk Score 2.0* (Global Registry of Acute Coronary Events). È stato elaborato a partire da un vasto registro multicentrico internazionale (N=21.688) e successivamente sottoposto a molteplici validazioni esterne in coorti eterogenee, per cui gode di un ampio utilizzo. È in grado di stimare la mortalità intraospedaliera e dopo 6 mesi nei pazienti con SCA (STEMI e NSTEMI) utilizzando 8 variabili indipendenti:

- ✓ Età
- ✓ Frequenza cardiaca all'ammissione
- ✓ Pressione arteriosa sistolica all'ammissione
- ✓ Creatininemia
- ✓ Classe Killip
- ✓ Arresto cardiaco all'ammissione
- ✓ Deviazione del tratto ST all'ECG
- ✓ Elevazione della Troponina ad alta sensibilità

Il modello matematico del GRACE definisce tre categorie di rischio (Basso, Intermedio, Alto), risultando dirimente per l'indicazione a una strategia invasiva precoce (<24 ore) nei quadri NSTEMI complicati da instabilità emodinamica (Harrington et al., 2022).

2. Urgenze Ipertensive

Nella stratificazione prognostica dell'AHF, i valori pressori all'ammissione sono uno dei più potenti predittori indipendenti di outcome. Le evidenze derivanti dai grandi registri europei (come l'ESC-HF Pilot e l'EHFS II) evidenziano che i pazienti che si presentano con AHF ipertensiva (Pressione Arteriosa Sistolica [PAS] >140-160 mmHg) esibiscono

una mortalità intraospedaliera e a 30 giorni significativamente inferiore rispetto ai pazienti con AHF normotesa o ipotesa (Eurlings et al., 2006; Maggioni et al., 2013). Questo paradosso si spiega con il fatto che l'ipertensione severa riflette una riserva inotropica ventricolare sinistra conservata, capace di generare pressioni elevate malgrado lo scompenso, e garantisce una risposta terapeutica eccellente e rapida alla somministrazione di vasodilatatori (es. nitroglicerina) e alla ventilazione non invasiva a pressione positiva (CPAP/BiPAP).

In assenza di uno strumento eziologia-specifico, l'algoritmo predittivo attualmente più rigoroso per la stratificazione dell'AHF in setting di emergenza è il *MEESSI-AHF* (*Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score In patients with AHF*). Questo score risulta particolarmente performante per delineare la prognosi nel fenotipo ipertensivo grazie a due caratteristiche intrinseche: ponderazione inversa della PAS (la PAS elevata funge da fattore protettivo, sottraendo punti allo score complessivo: questo stratifica automaticamente il paziente ipertensivo puro verso le classi a basso rischio per mortalità a 30 giorni) e integrazione del danno miocardico e sistemico: lo score incorpora età, saturazione di ossigeno e biomarcatori (creatinina, troponina, NT-proBNP). Nell'emergenza ipertensiva, infatti, la letalità non è dettata dal picco pressorio in sé, ma dal danno ischemico o microvascolare d'organo concomitante, ben catturato da queste variabili. Il rischio di un outcome infausto nel paziente con AHF ipertensiva aumenta quando l'edema polmonare acuto si associa a un esteso danno d'organo. La stratificazione del rischio intermedio-alto o alto impone la ricerca attiva di coinvolgimento coronarico e danno multiorgano (Levy & Editors, 2021; Rossello et al., 2021).

3. Aritmie

Attualmente, la letteratura non dispone di score di rischio validati ad hoc per la genesi aritmica dell'AHF; pertanto, la stima della mortalità a breve termine richiede l'applicazione di modelli predittivi globali, quali il GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure). Ciò che determina la prognosi è la natura dell'aritmia, se sia essa la causa di AHF o se è la conseguenza di un sottostante danno strutturale. Le evidenze cliniche documentano che i pazienti in cui l'AHF è scatenata unicamente da una tachiaritmia primaria presentano una mortalità intraospedaliera significativamente inferiore rispetto alle eziologie ischemiche o infettive, a condizione che si attui tempestivamente un *rhythm o rate* control (Arrigo et al., 2017). Nello specifico, da uno studio condotto su oltre 15.000 pazienti emerge che l'AHF scatenato da fibrillazione atriale o tachiaritmia primaria si associa, in modo indipendente, a un rischio di mortalità precoce (a 90 giorni) significativamente inferiore [Hazard Ratio (HR) 0,56; 95% CI: 0,42-0,75; $p < 0,001$]. Al contrario, l'AHF precipitata da eventi ischemici (sindrome coronarica acuta) o da processi infettivi è associata a un rischio marcatamente superiore (rispettivamente HR 1,69; 95% CI: 1,44-1,97; $p < 0,001$ e HR 1,51; 95% CI: 1,18-1,92; $p = 0,001$) (Arrigo et al., 2017). Comprensibilmente, l'outcome si aggrava quando l'aritmia rappresenta la manifestazione di un elevato stress di parete o di un'ischemia miocardica acuta. In tali circostanze, i modelli predittivi (come il GWTG-HF) intercettano l'incremento del rischio di exitus non mediante la codifica dell'aritmia in sé, bensì attraverso la quantificazione delle sue ripercussioni sistemiche, attribuendo un elevato peso statistico all'ipotensione marcata e all'ipoperfusione d'organo (Suzuki et al., 2018).

4. Cause Meccaniche

La rottura di strutture cardiache (muscoli papillari, setto interventricolare) impone necessariamente un approccio cardiocirurgico in emergenza. In tale *setting*, il rischio di mortalità perioperatoria e a breve termine viene predetto da modelli matematici chirurgici, su tutti l'EuroSCORE II. Sebbene non nato primariamente per l'AHF, l'EuroSCORE II calcola la mortalità chirurgica basandosi su molteplici fattori, tra cui spiccano per importanza prognostica nel contesto "M": stato di criticità preoperatoria (es. necessità di inotropi, massaggio cardiaco, ventilazione meccanica), urgenza/emergenza dell'intervento, stima della LVEF e l'entità dell'ipertensione polmonare acuta. Ha però dei limiti importanti: questo algoritmo calcola la mortalità perioperatoria e presenta una tendenza alla sottostima del rischio nelle complicanze meccaniche post-ischemiche complicate da shock cardiogeno. Pertanto, l'EuroSCORE II funge da supporto all'interno delle discussioni dell'Heart Team, e non da guida (McDonagh et al., 2021a; Nashef et al., 2012).

5. Embolia Polmonare

Nel contesto della EP acuta, la stratificazione prognostica a breve termine (30 giorni) si articola a partire dalla valutazione della stabilità emodinamica, integrata successivamente dall'applicazione del *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) o della sua variante semplificata (sPESI). Quest'ultimo si distingue per un'elevata sensibilità e un'immediata applicabilità *bedside*, basandosi sull'applicazione di sei parametri clinico-anamnestici (Tabella 3). L'instabilità emodinamica pone direttamente il paziente in una categoria di rischio alto. Un punteggio sPESI pari a 0 identifica una coorte di pazienti a basso rischio, caratterizzata da una mortalità a 30 giorni sovrapponibile all'1%, per la quale – in assenza di criteri di esclusione sociali o comorbidità severe – è possibile ipotizzare una strategia di dimissione precoce e gestione

domiciliare. Al contrario, il riscontro di uno score sPESI maggiore o uguale a 1 configura una condizione di rischio "non basso", associata ad una mortalità a 30 giorni di circa l'11%. Il principale limite del PESI (o sPESI) è che non include la valutazione della funzione ventricolare destra tramite imaging o biomarcatori (troponina, NT-proBNP), la quale dovrebbe comunque essere considerata. Questo approccio combinato permette di suddividere la popolazione a rischio intermedio in due sottoclassi fenotipiche e prognostiche distinte: rischio intermedio-alto (presenza concomitante di disfunzione ventricolare destra all'imaging e positività dei biomarcatori di necrosi) e rischio intermedio-basso (normalità o dell'imaging o dei biomarcatori). I primi richiedono un monitoraggio continuo in ambiente sub-intensivo o intensivo, data la suscettibilità al deterioramento emodinamico, mentre i secondi possono essere gestiti in un reparto di degenza ordinaria. Nel panorama dell'insufficienza cardiaca destra acuta indotta da EP, lo sPESI funge da primo snodo decisionale: laddove i segni clinici di AHF o di sovraccarico del ventricolo destro siano evidenti, l'algoritmo integrato guiderà la scelta del trattamento e della destinazione del paziente (Konstantinides et al., 2020).

Tabella 3: calcolo dello score sPESI (Konstantinides et al., 2020)

Variabile Clinica (sPESI)	Punteggio
Età > 80 anni	1 punto
Neoplasia maligna in fase attiva	1 punto
Scompenso cardiaco cronico o BPCO	1 punto
Frequenza cardiaca ≥ 110 bpm	1 punto
Pressione arteriosa sistolica <100 mmHg	1 punto
Saturazione arteriosa di ossigeno <90%	1 punto

6. Infezioni e Sepsi

Nei quadri di AHF precipitati da sepsi, la stratificazione non si concentra unicamente sul danno miocardico, ma sulla disfunzione multiorgano. Il SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment) quantifica la gravità dell'insufficienza d'organo monitorando 6 parametri:

- a. Respiratorio: (PaO/FiO₂)
- b. Coagulativo: Conta piastrinica
- c. Epatico: Livelli di bilirubina
- d. Cardiovascolare: Livello di ipotensione e necessità di vasopressori (dopamina, noradrenalina)
- e. Neurologico: Glasgow Coma Scale (GCS)
- f. Renale: Creatininemia o *output* urinario

Un punteggio SOFA maggiore o uguale a 2 riflette un aumento della mortalità intraospedaliera di circa il 10%, rendendo questo score fondamentale per la prognosi del paziente settico in Terapia Intensiva.

7. Tamponamento cardiaco

Nel tamponamento cardiaco la stratificazione prognostica si basa sullo score di triage proposto dalla ESC: è un sistema a punteggio (ESC step-by-step scoring system) che valuta tre domini fondamentali, assegnando a ciascun reperto un peso specifico per quantificare il rischio di collasso cardiocircolatorio imminente:

- *Eziologia*: patologia neoplastica nota, versamento uremico, infezioni recenti, cause iatrogene/post-chirurgiche o patologie autoimmuni.

- *Presentazione clinica*: grado di compromissione emodinamica (ipotensione, tachicardia), evidenza clinica di polso paradossale (caduta della PAS >10 mmHg in inspirazione), tachipnea e alterazione dello stato di coscienza.
- *Reperti ecocardiografici*: entità e durata del collasso telediastolico dell'atrio e del ventricolo destro, dilatazione della vena cava inferiore (con collapsabilità inspiratoria ridotta o assente) e reperto di “swinging heart”.

Un punteggio ≥ 6 identifica un rischio emodinamico di exitus a brevissimo termine, indicando un'indicazione assoluta alla pericardiocentesi in emergenza (o al drenaggio chirurgico pericardico). Al contrario, un punteggio < 6 , in assenza di instabilità emodinamica, consente di eseguire la procedura in elezione (Adler et al., 2015; Ristić et al., 2014).

III. Attuale management del paziente con scompenso cardiaco acuto in Pronto Soccorso

La suddivisione fenotipica dell'AHF si basa sull'associazione tra due parametri: la congestione (o la sua assenza) e l'ipoperfusione (o la sua assenza), come mostrato nella Figura 8.

	Congestion (-)	Congestion (+)	
Hypoperfusion (-)	Warm-dry (up to 25%) Compensated 1. Adjust oral therapy	Warm-wet (up to 50%) Predominant hypertension 1. Vasodilator 2. Diuretic Predominant congestion 1. Diuretic 2. Vasodilator 3. Ultrafiltration if resistant to diuretics	
	Cold-dry (up to 5%) Hypoperfused and hypovolemic 1. Fluid challenge 2. Inotropic agent that will be stopped when hemodynamics is stable	Cold-wet (up to 20%) sBP <90 mmHg 1. Inotropic agent 2. Vasopressor in refractory cases 3. Diuretic when perfusion restored 4. MCS if unresponsive to drugs sBP ≥90 mmHg 1. Inotropic agent in refractory cases 2. Diuretic	
Hypoperfusion (+)			

Figura 8: Fenotipi clinici dell'insufficienza cardiaca acuta (McDonagh et al., 2021a)

La strategia terapeutica impostata dal medico di Pronto Soccorso deve basarsi sull'inquadramento fenotipico e sui rilievi clinico-strumentali, puntando alla rapida stabilizzazione emodinamica e respiratoria. I cardini del trattamento nel setting d'emergenza comprendono:

- **Supporto ventilatorio e ossigenoterapia:** la somministrazione di ossigeno è indicata per target di SpO₂ <90% o PaO₂ <60 mmHg, privilegiando metodiche standard nei soggetti eupnoici. In presenza di marcato distress respiratorio (frequenza >25 atti/min e SpO₂ <90%), si deve ricorrere alla ventilazione non invasiva (NIV). La scelta del device è guidata dall'emogasanalisi: la CPAP è indicata per l'ipossiemia pura, mentre la BiPAP è riservata ai quadri ipossiémico-ipercapnici. Sebbene nel 2009 il trial 3CPO (Gray et al., 2009) abbia dimostrato una certa neutralità nell'impiego di metodiche a pressione positiva rispetto all'ossigenoterapia convenzionale in termini di mortalità a breve termine e di tassi di intubazione endotracheale, studi meta-analitici della Cochrane evidenziano come l'uso tempestivo della NIV abbia un beneficio clinico innegabile. Infatti, è evidente una

diminuzione oggettiva del rischio relativo sia per la mortalità intraospedaliera (RR 0,65; 95% CI: 0,51-0,82) sia per la necessità di assistenza ventilatoria invasiva (RR 0,49; 95% CI: 0,38-0,62) (Berbenetz et al., 2019). Ovviamente è mandatorio il monitoraggio continuo di saturimetria, pressione arteriosa e parametri emogasanalitici. Nel contesto dell'edema polmonare acuto (EPA), l'applicazione di una PEEP (pressione positiva di fine espirazione) garantisce benefici fisiopatologici determinanti: l'aumento della pressione intratoracica riduce il ritorno venoso, favorendo la deplezione del circolo polmonare. Contestualmente, si osserva l'abbattimento del postcarico ventricolare sinistro per ottimizzare il gradiente pressorio trasmurale. A livello respiratorio, la PEEP contrasta il collasso alveolare, aumenta la capacità funzionale residua, migliora la compliance e riduce lo shunt intrapolmonare. Il risultato finale è una marcata riduzione del lavoro respiratorio.

- ➔ *Gestione diuretica*: i diuretici dell'ansa per via endovenosa (in particolare la furosemide) sono i farmaci di prima linea per il controllo della congestione sistemica. È consigliabile iniziare con dosi basse, per poi eventualmente aumentarle (Kapelios et al., 2020). Nei pazienti naïf, la dose di attacco è pari a 20-40 mg; nei soggetti in trattamento cronico, la dose somministrata deve eguagliare o raddoppiare quella domiciliare. La furosemide può essere somministrata in infusione continua o in 2-3 boli al giorno. Le strategie di somministrazione (bolo vs infusione continua) sono equivalenti, sebbene l'infusione continua richieda sempre una dose di carico preventiva. Il monitoraggio dell'efficacia terapeutica richiede la valutazione di due parametri: la natriuresi a 2 ore (valore target >50-70 mEq/L) e l'output urinario a 6 ore (>100-150 mL/h). Se i due parametri sono insufficienti, la dose va raddoppiata fino al limite massimo consentito (400-600 mg/die, estendibili a 1000 mg/die nella disfunzione renale severa) (Felker et al., 2011). Se la refrattarietà persiste, si ricorre al blocco sequenziale del nefrone aggiungendo al diuretico dell'ansa uno o più tra tiazidici, thiazide-like (es. metolazone) o anti-aldosteronici, monitorando la funzionalità renale. L'ultima opzione per i casi non responsivi è l'ultrafiltrazione veno-venosa.

- *Terapia vasodilatatrice*: in presenza di dispnea associata a ipertensione (PAS >110 mmHg), l'impiego di nitrati endovenosi consente di ridurre il precarico e il postcarico, accelerando la risoluzione sintomatologica. Questo approccio è particolarmente utile nei fenotipi con marcata redistribuzione dei fluidi a livello polmonare. È opportuno specificare che i vasodilatatori non apportano un beneficio sulla mortalità a lungo termine.
- *Farmaci inotropi e vasopressori*: costituiscono gli unici presidi farmacologici per il trattamento degli stati di ipoperfusione e dello shock cardiogeno in urgenza. L'impiego di agenti inotropi richiede un attento monitoraggio invasivo e si giustifica in caso di marcata depressione della frazione di eiezione o ipotensione (PAS <90 mmHg). Dato il loro potenziale effetto vasodilatatore collaterale, ne è sconsigliato l'uso se la PAS risulta inferiore a 70 mmHg; in tali scenari si preferiscono molecole ad azione vasopressoria, tra cui la noradrenalina (0.2-1.0 µg/kg/min).
- *Sistemi meccanici di assistenza (MCS) e terapie accessorie*: nello shock cardiogeno refrattario (a eziologia non infartuale), le opzioni di supporto meccanico al circolo sono strategie temporanee praticabili in reparti specialistici. Per quanto concerne i farmaci di supporto, l'uso routinario degli *oppioidi* è sconsigliato a causa dell'aumento della mortalità: il loro impiego trova uno scopo nei quadri di severa agitazione o nelle cure palliative. La *digossina* ev. viene usata per il controllo della frequenza nella fibrillazione atriale ad alta frequenza (FC >110 bpm) non responsiva all'uso di betabloccanti. La profilassi antitrombotica va iniziata entro 24 ore dall'accesso, considerando l'elevato rischio tromboembolico dei pazienti con AHF.

Algoritmi di trattamento per fenotipo:

- a. *Edema polmonare acuto*: supporto ventilatorio a pressione positiva (NIV, CPAP o HFNC), seguito dalla somministrazione di diuretici dell'ansa. Valutare vasodilatatori nei soggetti ipertesi e vasopressori in caso di ipoperfusione.

- b. *Insufficienza ventricolare destra isolata*: impone l'esclusione di cause primarie reversibili come sindromi coronariche destre o miocardite/embolia polmonare acuta. La gestione si basa sull'ottimizzazione della volemia: in caso di congestione, è opportuna la terapia diuretica; in caso contrario, si può anche prendere in considerazione una cauta somministrazione di fluidi; in caso di ipoperfusione periferica o ipotensione persistente si ricorre a vasopressori e/o inotropi. Se questi trattamenti risultano insufficienti, si possono implementare RVAD, VA-ECMO, ultrafiltrazione e, vista la scarsa prognosi delle forme di disfunzione destra non reversibili, cure palliative.
- c. *Shock cardiogeno*: al netto delle cause correggibili (ischemiche o meccaniche), l'approccio standard ruota attorno all'ossigenazione adeguata, al supporto farmacologico (inotropi/vasopressori) e all'assistenza circolatoria meccanica a breve termine (MCS).

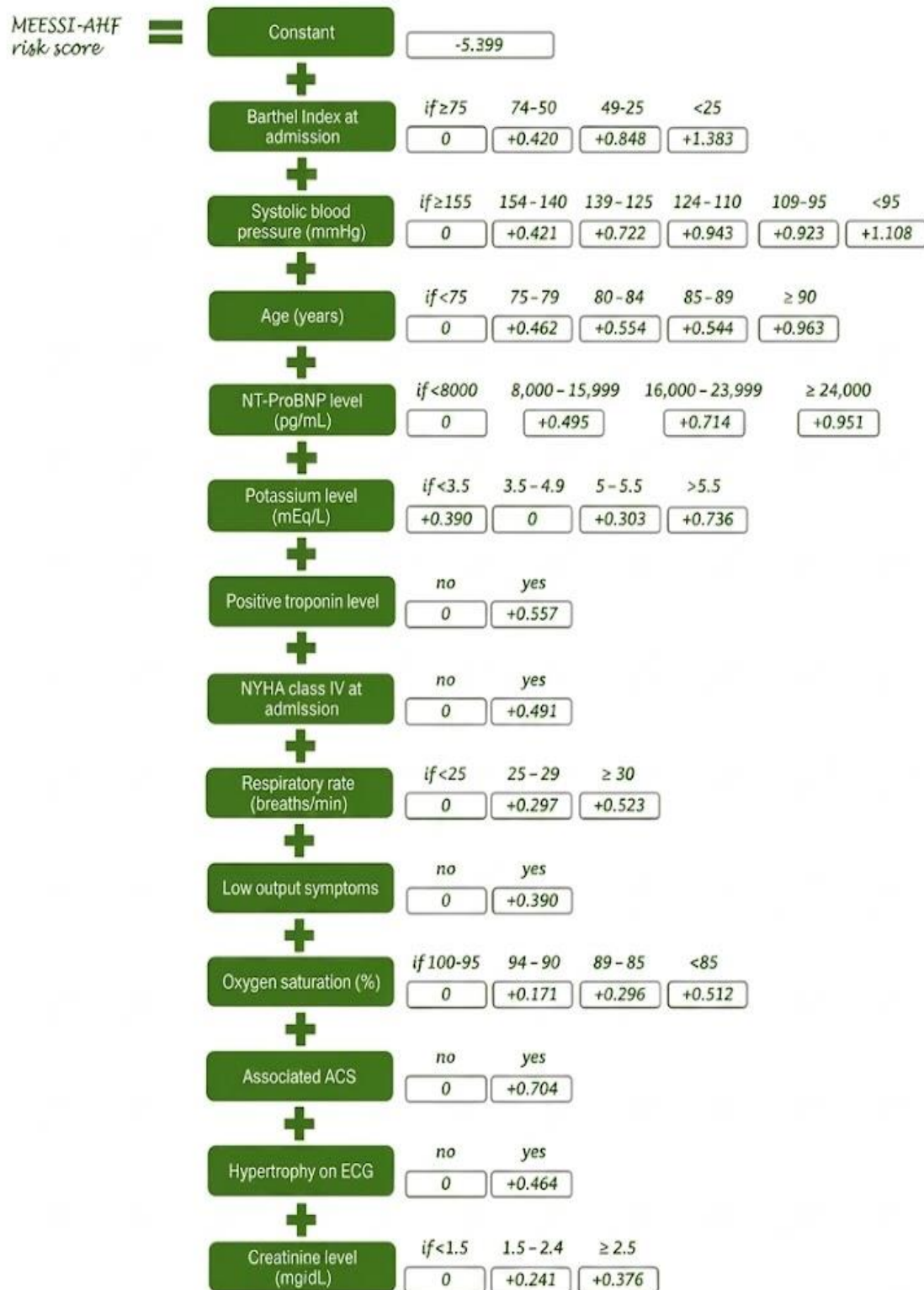
Le principali società scientifiche (ESC, AHA, NICE, CCS, ACEP) mostrano convergenza sui principi terapeutici generali, pur presentando scostamenti operativi. Sull'ossigenoterapia, si concorda nell'evitare l'uso sistematico nei normossiemicici. ESC, CCS e ACEP fissano il cut-off per l'intervento a SpO₂ <90% o PaO₂ <60 mmHg, a differenza delle linee guida NICE, che intervengono a SpO₂ <94%. L'indicazione alla NIV è universale nell'EPA con distress, ma NICE la riserva ai pazienti più critici, mentre AHA ne sottolinea il ruolo dirimente nei quadri di franca insufficienza respiratoria.

Per i diuretici dell'ansa, ESC e CCS indicano dosi equivalenti o superiori rispetto alla posologia cronica. L'ACEP raccomanda un'aggressività dei boli, seguita da rivalutazione rapida, discostandosi dall'approccio più cauto suggerito dalla NICE per i soggetti fragili. I vasodilatatori sono ampiamente suggeriti nelle LG ESC e CCS per i quadri ipertensivi. La resistenza ai diuretici viene affrontata mediante il blocco sequenziale del nefrone nelle linee guida ESC ed AHA, mentre l'ultrafiltrazione rimane una risorsa secondaria e dibattuta.

IV. Utilità e limiti degli score prognostici clinici e strumentali per AHF e ADHF

Le LG ESC 2021 non si esprimono in via definitiva sugli score di profilazione del rischio per la dimissione dal Pronto Soccorso. Nell'aggiornamento 2023 si menziona il trial COACH, che avvalorava l'impiego del calcolatore EHMARG30-ST: i soggetti a basso rischio possono essere dimessi entro tre giorni per la prosecuzione delle cure ambulatoriali, riservando il ricovero alle categorie a rischio intermedio-alto.

- **MEESSI-AHF** (Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score In patients with AHF): derivato dal database EAHFE, questo algoritmo stima la mortalità a 30 giorni includendo 13 parametri clinico-laboratoristici facilmente reperibili. Stratifica il campione in quattro livelli di severità, fornendo al medico uno strumento per identificare tempestivamente i soggetti che non possono essere dimessi subito. I parametri sono: indice di Barthel, età, PAS, creatininemia, NT-proBNP, potassiemia, classe NYHA IV, troponina, atti respiratori, indici di bassa portata, saturimetria, eventuale SCA concomitante e ipertrofia ventricolare all'ECG (Figura 9). Ha un'elevata sensibilità per predire il decesso ma necessita di integrazioni per intercettare accuratamente il rischio di re-ospedalizzazione a breve termine (Rossello et al., 2021).



Probability of death within 30 days =
$$\frac{e^{\text{MEESSI risk score}}}{(1 + e^{\text{MEESSI risk score}})}$$

Figura 9: calcolo del MEESI-AHF SCORE (Rossello et al., 2021)

- **EHRMG** (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade): è stato sviluppato da Lee et Al per calcolare la mortalità a 7 e 30 giorni nei pazienti con AHF che si presentano al Pronto Soccorso o nei reparti di emergenza-urgenza. Questo score ha dimostrato una notevole capacità discriminativa e si basa su 11 variabili cliniche facilmente reperibili (Figura 10).

Variable	Units	Factor
Age	Years	$2 \times \text{age}$
ED arrival by ambulance	If "yes"	+60
SBP	mmHg	$-1 \times \text{SBP}$
Heart rate	beats/min	$1 \times \text{HR}$
Oxygen saturation	%	$-2 \times \text{Oxygen Saturation}$
Creatinine	mg/dL	$20 \times \text{Creatinine}$
Serum potassium	• 4.0–4.5 mmol/L	• 0
	• ≥ 4.6 mmol/L	• +30
	• ≤ 3.9 mmol/L	• +5
Serum troponin	>ULN	+60
Active cancer	If "yes"	+45
Metolazone at home	If "yes"	+60
Adjustment factor		+12
Total		

Legend: EHRMG = Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade; ED = emergency department; SBP = systolic blood pressure; ULN = upper limit of normal.

Figura 10: Calcolo del EHRMG SCORE (Bayramoglu et al., 2025)

- Uno dei principali punti di forza di questo score è che ha grande accuratezza nell'identificare i pazienti a basso rischio (con 0 decessi osservati nei due quintili più bassi a 7 giorni e nel quintile più basso a 30 giorni), sia quelli ad alto rischio (con mortalità fino al 20% entro 30 giorni nei gruppi a rischio più elevato). Nel primo studio condotto mettendo a paragone EHRMG e il solo giudizio clinico si è visto come il primo fosse più affidabile, mentre i clinici tendevano a sovrastimare la severità della prognosi nei pazienti a basso rischio e a sottostimarla nei pazienti a rischio elevato (Lee et al., 2019). L'algoritmo permette di suddividere i pazienti in 6 classi di priorità crescente:

- **Classi 1–2:** basso rischio → possibile dimissione con follow-up ambulatoriale precoce
- **Classi 3–4:** rischio intermedio → osservazione e valutazione di un eventuale ricovero
- **Classi 5–6:** alto rischio → ricovero indicato, con eventuale monitoraggio intensivo.

Dunque, esso è uno strumento prognostico semplice, validato, e basato su parametri clinici facilmente accessibili. Nei Pronto Soccorso è molto utile perché permette un'efficace stratificazione del rischio, supportando decisioni cliniche più accurate e contribuendo alla riduzione della mortalità post-dimissione. Un ulteriore vantaggio è che è applicabile anche in contesti sanitari a risorse limitate. A livello nazionale, è stato validato da uno studio del 2022 condotto ad Ancona, che ha dimostrato che l'EHRMG-AHF eccelle nell'escludere la mortalità a breve termine, ma evidenzia limiti nell'accuratezza dello score nel prevedere gli eventi avversi. Per sopperire a questo limite, gli autori hanno proposto di adoperare tecniche ibride, cliniche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche ad esempio integrando lo score EHRMG con l'indice ecocardiografico TAPSE/PAPS (Falsetti et al., 2022). In uno studio del 2025 è stato evidenziato che EHRMG-AHF non è in grado di discriminare il corretto setting di cura (reparto ordinario vs. terapia intensiva) nei pazienti destinati al ricovero. Inoltre, a causa di limiti nella selezione del campione dello studio preliminare, lo score non è validato e pertanto non è utilizzabile in specifiche categorie di pazienti come donne in gravidanza, pazienti in dialisi o soggetti in cui lo scompenso è secondario a un'altra patologia come una sindrome coronarica acuta (Bayramoglu et al., 2025).

- **Ottawa Heart Failure Risk Score (OHFRS):** è uno strumento di supporto decisionale clinico progettato in Canada per pazienti che si presentano al pronto soccorso con insufficienza cardiaca acuta (Stiell et al., 2017). Necessita della valutazione di ben 10 parametri, come si può vedere nella Tabella 4.

Tabella 4 : OHFRS risk score per l'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco acuto ad alto rischio di eventi avversi (Stiell et al., 2017)

Elementi	Punteggio
Valutazione iniziale	
a) Storia di ictus o TIA (attacco ischemico transitorio)	1
b) Storia di intubazione per distress respiratorio	2
c) Frequenza cardiaca all'arrivo in PS ≥ 110 bpm	2
d) Saturazione di ossigeno (SaO_2) $< 90\%$ in aria ambiente al momento dell'arrivo con EMS o in PS	2
Indagini	
a) ECG con alterazioni ischemiche acute	2
b) Urea ≥ 12 mmol/L	1
c) CO_2 sierica ≥ 35 mmol/L	2
d) Troponina I o T elevata a livelli da infarto miocardico	2
e) NT-ProBNP ≥ 5.000 ng/L	1
Test del cammino dopo il trattamento in PS	
a) $\text{SaO}_2 < 90\%$ in aria ambiente o ossigeno abituale, oppure frequenza cardiaca ≥ 110 durante test del cammino di 3 minuti, o troppo debole per camminare	1

- L' **Heart Risk Score 6** è una scala predittiva validata nel 2024 che valuta in pazienti ricoverati in pronto soccorso per scompenso cardiaco acuto la probabilità di: mortalità a 30 giorni, intubazione o NIV, infarto miocardico o riacutizzazione dello scompenso a 14 giorni. È stata sviluppata in Canada dal gruppo di ricerca guidato da Ian Stiell, creatore dell'OHFRS, usando in gran parte lo stesso bacino di dati. Il razionale consiste nel fatto che l'OHFRS sia un parametro complesso da usare -dato che richiede l'uso di 10 variabili, tra cui il walking test- e sicuramente poco agevole per compiere decisioni rapide: l'HRS6 invece necessita di sole sei variabili, come si può evincere dalla tabella 5. Stiell stesso definisce l'HRS6 il successore dell'OHFRS, in quanto più performante e più maneggevole (Stiell et al., 2024). Questo score divide i pazienti in tre fasce di rischio in base al punteggio ottenuto:

- **Basso rischio** (0-1 punti): bassa probabilità di andare incontro a Short-Term Serious Outcomes (SSO) entro 14-30 giorni. La dimissione è possibile.
- **Rischio intermedio** (2-5 punti): rischio moderato di riammissione o complicanze a breve termine. Dimissione sconsigliata.
- **Rischio elevato** (6-12 punti): elevata probabilità di morte, necessità di intubazione, o inquadramento in una sindrome coronarica acuta concomitante.

Dato interessante è che nello studio preliminare comprendente 2,246 pazienti, nessuno ha totalizzato un punteggio superiore a 10, rendendo impossibile il calcolo della probabilità di SSO per i valori di 11 e 12 punti. I dati derivano dagli studi delle coorti originali e si necessitano conferme su popolazioni esterne ed eterogenee, che ancora non sono avvenute. Il limite principale di questo score è che, sebbene possieda un'alta sensibilità, ha una specificità bassa, con alto rischio di falsi positivi. Inoltre mancano importanti nello score sono la presenza di comorbidità e la valutazione di parametri come il proBNP e l'ecocardio (Stiell et al., 2024).

Tabella 5: calcolo dell’ Heart Risk Score 6 (Stiell et al., 2024)

Dominio	Parametro	Criteri e Cut-off	Punti
1.Valutazione Iniziale	Anamnesi	Cardiopatia valvolare nota	1
	Frequenza Cardiac (FC)	≥ 100 bpm e < 120 bpm	2
		≥ 120 bpm	3
	Supporto Respiratorio	Trattamento con Ventilazione Non Invasiva (NIV)	2
2.Indagini Diagnostiche	Creatinina	≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ e < 300 $\mu\text{mol/L}$	2
		≥ 300 $\mu\text{mol/L}$	3
	Troponina	$\geq 3x$ o $4x$ il Limite Superiore di Riferimento (URL)	1
		$\geq 5x$ il Limite Superiore di Riferimento (URL)*	2
3.Rivalutazione (dopo 2-6 ore di trattamento in PS)	Fallimento del reassessment	A. Parametri vitali a riposo alterati (SaO2 $< 90\%$ in aria ambiente, FC ≥ 110 bpm, o FR ≥ 28 atti/min) OPPURE B. Impossibilità di iniziare o completare il <i>3-minute walk test</i>	1

Dunque sono stati analizzati i principali strumenti prognostici validati nei Pronto Soccorso, sottolineando i pregi e i difetti di ciascuno. Una critica posta allo score EHMARG ma sovrapponibile anche agli altri score, è che nessuno di essi include una valutazione ecocardiografica, che da molti è ritenuta indispensabile. La revisione di Long et al. del 2023 difatti chiarisce che calcolatori come

EHMRG, MEESSI-AHF o OHFRS devono fungere da supporto e non sostituirsi al monitoraggio emodinamico seriato e alla valutazione dell'evoluzione clinica in corso di degenza (Long et al., 2023).

V. Il ruolo dei peptidi natriuretici in Pronto Soccorso

I peptidi natriuretici dovrebbero avere un ruolo relativamente limitato nel setting del Pronto Soccorso in quanto il loro dosaggio ha due problematiche: bassa specificità e tempo di attesa del risultato. Tuttavia, il loro uso è raccomandato in tutti i pazienti che si presentano al pronto soccorso con segni clinici suggestivi di scompenso cardiaco acuto, poiché bassi livelli di BNP e NT-proBNP sono efficaci nell'escludere la diagnosi di AHF. Essi, infatti, hanno un elevato valore predittivo negativo, rendendoli ideali per il rule out di questa patologia (Tsutsui et al., 2023). I cut-off raccomandati per il rule-out sono:

- BNP: < 100 pg/mL.
- NT-proBNP: < 300 pg/mL (questo valore è valido indipendentemente dall'età del paziente).

Per confermare la diagnosi clinica di AHF, i valori soglia richiesti sono più alti e, nel caso specifico dell'NT-proBNP, vengono stratificati in base all'età.

- **BNP:** > 400 pg/mL.
- **NT-proBNP:** > 450 pg/mL per pazienti di età < 50 anni.
 - > 900 pg/mL per pazienti tra 50 e 75 anni.
 - > 1800 pg/mL per pazienti di età > 75 anni

È importante ricordare che i livelli circolanti di BNP e NT-proBNP sono influenzabili da caratteristiche intrinseche del paziente: possono innalzarsi per cause cardiovascolari (sindromi coronariche acute, embolia polmonare, aritmie, patologie valvolari) e cause non cardiovascolari (età avanzata, malattie renali, sepsi, BPCO e ictus) mentre possono abbassarsi se il paziente è obeso o in sovrappeso (Tsutsui et al., 2023). La molteplicità dei fattori confondenti positivi ci fa comprendere che i peptidi natriuretici non sono affidabili singolarmente per diagnosticare l'AHF, bensì richiedono l'utilizzo di strumenti diagnostici aggiuntivi, come l'ecocardiografia o la LUS (Lung UltraSound).

Il trial GUIDE-IT ha esaminato l'utilità di una strategia terapeutica guidata dai livelli di NT-proBNP per migliorare gli esiti clinici rispetto alla cura standard in pazienti ad alto rischio con HFrEF. Nel trial, 894 pazienti con HFrEF e livelli elevati di NT-proBNP sono stati randomizzati per ricevere una terapia guidata dai livelli di NT-proBNP (con l'obiettivo di ridurre i livelli al di sotto di 1000 pg/mL) o una cura standard secondo le linee guida. Dopo un follow-up mediano di 15 mesi, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi riguardo all'endpoint primario composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o mortalità cardiovascolare. Anche i livelli di NT-proBNP e l'aderenza alle terapie farmacologiche erano simili tra i gruppi.

Lo studio conclude che, in pazienti ad alto rischio con HFrEF già trattati secondo le linee guida, una strategia terapeutica guidata dai livelli di NT-proBNP non offre vantaggi aggiuntivi rispetto alla cura standard. Questo suggerisce che, sebbene i peptidi natriuretici siano utili come biomarcatori per la diagnosi e la prognosi dell'insufficienza cardiaca, l'utilizzo dei loro livelli per guidare la terapia potrebbe non migliorare ulteriormente gli esiti clinici in pazienti già ben gestiti (Felker et al., 2017). Uijl et al. hanno analizzato il trial GUIDE-IT, giungendo a una riflessione importante: sebbene l'NT-proBNP sia il predittore più potente in tutti e tre i modelli sviluppati, il suo impiego nella pratica clinica risulta paradossalmente sottoutilizzato. Gli autori evidenziano come nei grandi registri di scompenso cardiaco questo marcatore risulti mancante in una quota rilevante di pazienti, soprattutto in quelli provenienti da pronto soccorso: la spiegazione risiede nell'intempestività del dosaggio plasmatico. Sul versante terapeutico, il trial dimostra che guidare le decisioni cliniche sulla base dei livelli di NT-proBNP non produce vantaggi aggiuntivi rispetto alla cura standard in pazienti con HFrEF già ben trattati (Uijl et al., 2019).

e. Il ruolo dei marcatori ecografici nella prognosi dello scompenso cardiaco acuto in PS

- **Frazione di eiezione (LVEF):** rappresenta uno dei parametri fondamentali per valutare la funzione del cuore, in particolare del ventricolo sinistro. Parliamo di LVEF preservata per valori superiori al 50%, lievemente ridotta se compresa tra il 41 e il 49%, ridotta se inferiore al 40%. La LVEF è uno dei marcatori ecocardiografici più utilizzati nella pratica clinica per

valutare la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco. Una LVEF ridotta è associata a maggiore mortalità cardiovascolare e rischio aumentato di ospedalizzazione (Savarese, et al., 2022).

- **GLS (global longitudinal strain):** misura la deformazione longitudinale del miocardio durante la sistole, fornendo una valutazione della funzione contrattile soprattutto nei pazienti con LVEF normale. Una meta-analisi condotta nel 2024 con l'obiettivo di identificare i parametri ecocardiografici predittivi di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso ha permesso di concludere che una riduzione del GLS è associata a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (Wang et al., 2024).
- **Rapporto E/e':** parametro ecocardiografico utilizzato per stimare le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e valutare la funzione diastolica cardiaca. Rappresenta il rapporto tra l'onda di flusso transmitralico precoce e la velocità di rilasciamento precoce dell'anulus mitralico. Il suo valore prognostico è stato confermato in numerosi studi, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca a LVEF preservata (HFpEF). In questo contesto, uno studio condotto sulla coorte del trial TOPCAT (Chen et al., 2022) ha dimostrato che valori elevati di E/e', specie se associati a una ridotta potenza cardiaca indicizzata alla massa ventricolare sinistra (power/mass), sono significativamente associati a un aumento del rischio di eventi avversi, inclusi mortalità per tutte le cause e riospedalizzazione per insufficienza cardiaca (Tabella 6). In particolare, i soggetti con rapporto E/e' elevato e basso indice power/mass presentavano un rischio triplicato di eventi avversi maggiori rispetto ai pazienti con un profilo emodinamico più favorevole: ciò sottolinea l'importanza del rapporto E/e' non solo come parametro diagnostico, ma anche come strumento di stratificazione prognostica nell'HFpEF, suggerendo la necessità di un monitoraggio più stretto e di un approccio terapeutico mirato nei soggetti ad alto rischio.

Tabella 6: rischio di outcome clinici in base al rapporto E/e’.

Esiti	Tasso di eventi	Incidenza 100 persone-anno	Non aggiustato		Modello 1		Modello 2	
			HR (95 %CI)	p	HR (95 %CI)	p	HR (95 %CI)	p
Morte per tutte le cause								
E/e' ratio ≤15	26 (10.5)	3.2 (2.1-4.7)	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
E/e' ratio >15	62 (27.2)	9.3 (7.1-11.9)	2.98 (1.88-4.71)	<0.001	2.93 (1.85-4.64)	<0.001	2.73 (1.72-4.33)	<0.001
Morte cardiovascolare								
E/e' ratio≤15	19 (7.7)	2.4 (1.4-3.7)	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
E/e' ratio>15	38 (16.7)	5.7 (4.0-7.8)	2.34 (1.35-4.03)	0.002	2.38 (1.35-4.2)	0.003	2.16 (1.22-3.82)	0.008
Morte non cardiovascolare								
E/e' ratio≤15	7 (2.8)	0.9 (0.3-1.8)	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
E/e' ratio>15	24 (10.5)	3.6 (2.3-5.4)	3.92 (1.68-9.15)	0.002	3.68 (1.54-8.77)	0.003	3.48 (1.45-8.35)	0.005
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco								
E/e' ratio≤15	30 (12.1)	4.0 (2.7-5.7)	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
E/e' ratio>15	57 (25.0)	9.9 (7.5-12.8)	2.38 (1.53-3.71)	<0.001	1.96 (1.25-3.07)	0.003	1.91 (1.22-2.99)	0.005
Endpoint primario								
E/e' ratio≤15	46 (18.6)	6.1 (4.5-8.2)	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
E/e' ratio>15	81 (35.5)	14.0 (11.1-17.4)	2.25 (1.57-3.24)	<0.001	2.05 (1.42-2.95)	<0.001	1.93 (1.33-2.79)	<0.001

Modello 1: HR aggiustato per età, sesso, razza, area geografica e gruppo di randomizzazione.

Modello 2: ulteriore aggiustamento per NYHA, ictus, FA, frequenza cardiaca, creatinina, FEVSx (Chen et al., 2022)

- **LVOT-VTI (Left ventricular outflow tract velocity time integral):** si calcola come l'integrale della velocità del flusso ematico attraverso il tratto di efflusso del ventricolo

sinistro (LVOT) durante la sistole. In pratica, rappresenta la distanza percorsa dal sangue in un singolo battito, misurata in centimetri. Il valore normale è >18 cm, un valore tra 15-18 cm è considerato borderline, un valore inferiore <15 cm è indicativo di basso flusso sistolico. Lo studio *"left ventricular outflow tract velocity time integral in hospitalized heart failure with preserved ejection fraction"*, pubblicato su *ESC Heart Failure* nel 2020, ha esaminato il valore prognostico del LVOT-VTI nei pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Si tratta di uno studio prospettico multicentrico condotto su 214 pazienti, che ha messo in evidenza che un valore di LVOT-VTI inferiore a 15,8 cm era significativamente associato a un aumento del rischio di eventi avversi, quali morte per tutte le cause e riospedalizzazione per scompenso cardiaco ($p = 0,005$). L'esame ecocardiografico veniva solitamente eseguito entro 6 ore dal ricovero e i risultati registrati digitalmente. Il LVOT-VTI veniva ottenuto posizionando un volume campione Doppler pulsato nel LVOT, immediatamente prossimale alla valvola aortica, utilizzando la proiezione apicale a tre o quattro camere con angolazione anteriore. Si tracciavano i confini esterni del segnale Doppler spettrale di picco per ottenere il valore di VTI, e la corretta posizione nel tratto di efflusso veniva confermata dalla visualizzazione del segnale di chiusura della valvola aortica (figura 11). Lo studio conclude che un basso LVOT-VTI al momento del ricovero è un predittore indipendente di esiti clinici sfavorevoli nei pazienti ospedalizzati con HFpEF. La misurazione del LVOT-VTI potrebbe quindi essere utile per identificare un fenotipo di HFpEF a basso flusso e per la stratificazione del rischio in questa specifica popolazione di pazienti (Omote et al., 2020a).

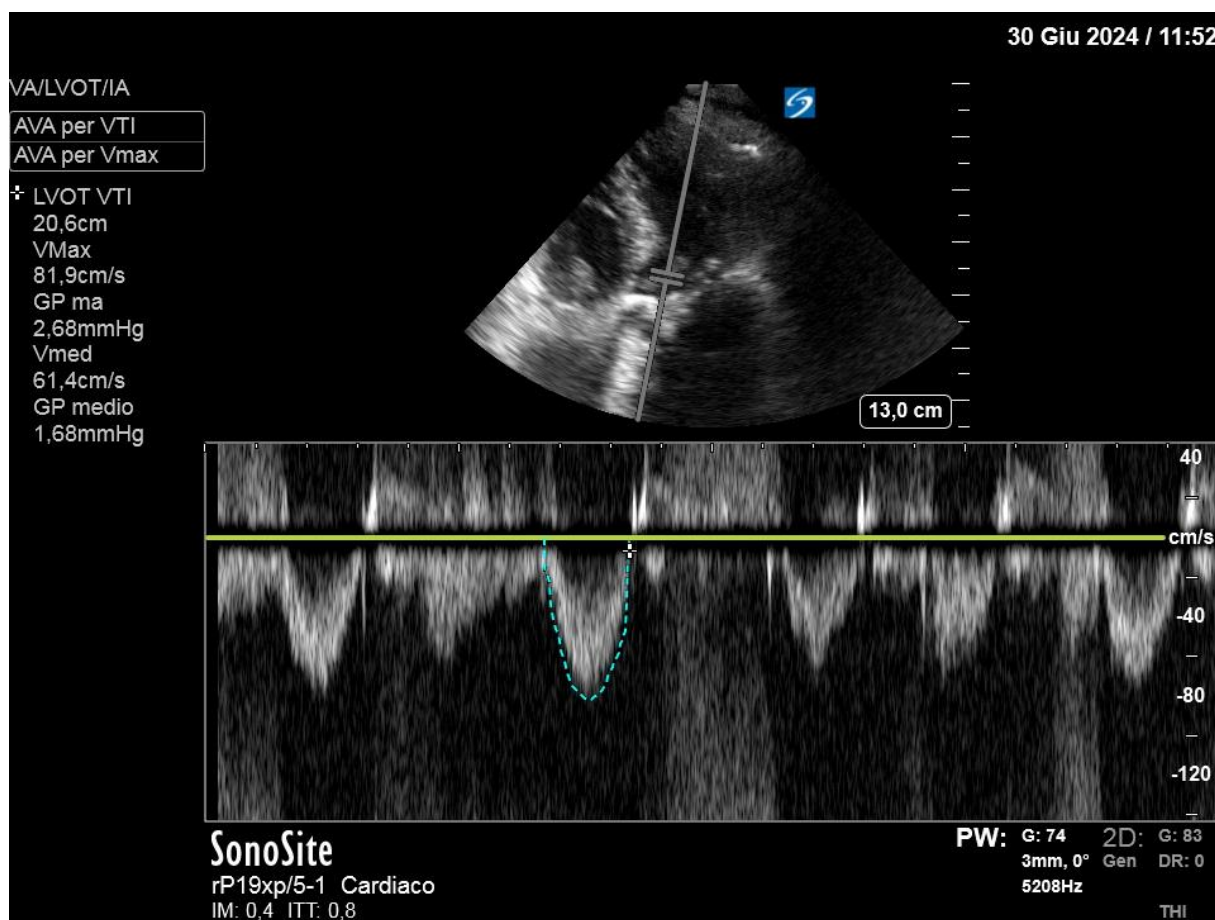


Figura 11: reperti ecocardiografici rappresentativi del tempo integrale della velocità nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT-VTI) (Eng-Frost et al., 2025)

Un altro studio condotto nel 2024 aveva come obiettivo quello di determinare se il valore del LVOT-VTI al momento del ricovero fosse associato alla mortalità nei pazienti ospedalizzati, indipendentemente dalla diagnosi specifica. I risultati ottenuti hanno permesso di concludere che sia un LVOT-VTI ridotto che una LVEF ridotta sono associati a un aumento della mortalità nei pazienti ospedalizzati e di conseguenza che il LVOT-VTI, facilmente misurabile tramite ecocardiografia, può essere un utile indicatore prognostico nei pazienti ospedalizzati, aiutando a identificare quelli a maggior rischio di mortalità (Eng-Frost et Al, 2024)

- **Lo Stroke Volume Index (SVi) e il Cardiac Index (CI):** sono due parametri emodinamici derivabili ecocardiograficamente che completano la valutazione della portata cardiaca. SVi rappresenta il volume sistolico indicizzato per la superficie corporea e si ottiene moltiplicando

il LVOT-VTI per l'area della sezione trasversa del LVOT, quindi dividendo il risultato per la superficie corporea; il valore normale è compreso tra 35 e 55 mL/m². Il CI si ricava moltiplicando lo SVi per la frequenza cardiaca, ottenendo la portata cardiaca per metro quadrato di superficie corporea; valori inferiori a 2,2 L/min/m² indicano uno stato di bassa portata. Rispetto alla LVEF, questi indici correggono per le caratteristiche antropometriche del paziente. Uno studio condotto all'interno della SwissHeart Failure Network su 966 pazienti con AHF ha dimostrato che lo LVSVI è più efficace della LVEF nella predizione della mortalità a un anno (Matter et al., n.d.). Va tuttavia sottolineato che la misurazione ecocardiografica del CI è soggetta a una variabilità tecnica non trascurabile, legata alla corretta stima del diametro del LVOT, e richiede operatori esperti per garantire una riproducibilità adeguata.

- **TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion):** è la misura dell'escursione sistolica longitudinale dell'anello tricuspidale e riflette la contrattilità del ventricolo destro.
- **PAPs (Pulmonary Artery Systolic Pressure):** stima della pressione sistolica nell'arteria polmonare, stimata tramite il gradiente trans-tricuspidalico mediante Doppler continuo, esprime il carico pressorio contro cui tale ventricolo deve lavorare.
- **TAPSE/PAPs ratio:** il rapporto TAPSE/PAPs è un parametro ecocardiografico combinato che valuta l'accoppiamento ventricolo-arterioso destro (right ventricular-pulmonary arterial coupling), ovvero la capacità del ventricolo destro di adattare la propria contrattilità al postcarico imposto dalla circolazione polmonare. È un importante marcatore prognostico nelle patologie cardiache, in particolare nello scompenso cardiaco. Il razionale del suo utilizzo risponde ai limiti dei suoi componenti, poiché consente di fornire una stima integrata dell'efficienza del ventricolo destro. Infatti, se presi singolarmente, entrambi i parametri presentano limiti interpretativi: una TAPSE nella norma può mascherare una disfunzione latente in presenza di ipertensione polmonare lieve, mentre una PAPs elevata non consente di distinguere tra un ventricolo destro che compensa adeguatamente e uno in fase di

scompenso. Valori inferiori a 0,31-0,34 mm/mmHg sono stati associati ad alterazione del coupling e a peggiori esiti clinici. La meta-analisi di Wang et al. del 2024, condotta su oltre 20.000 pazienti con HFpEF, ha confermato il TAPSE/PAPs come uno dei tre soli parametri ecocardiografici a mantenere un valore predittivo indipendente per morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso in analisi multivariata, accanto al GLS e allo strain del reservoir atriale sinistro (Wang et al., 2024). Un recente studio sul rapporto TAPSE/PAPs ha valutato il valore prognostico in ospedale del rapporto TAPSE/PAPs nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto (AHF). I risultati ottenuti hanno permesso di concludere che un TAPSE/PAPs $<0,40$ mm/mmHg, misurato precocemente durante un episodio di scompenso cardiaco acuto, è fortemente associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in ospedale (Figura 12). Questo implica la necessità di un monitoraggio più attento e di approcci terapeutici più aggressivi per lo scompenso in questi pazienti (Fauvel et al., 2024).

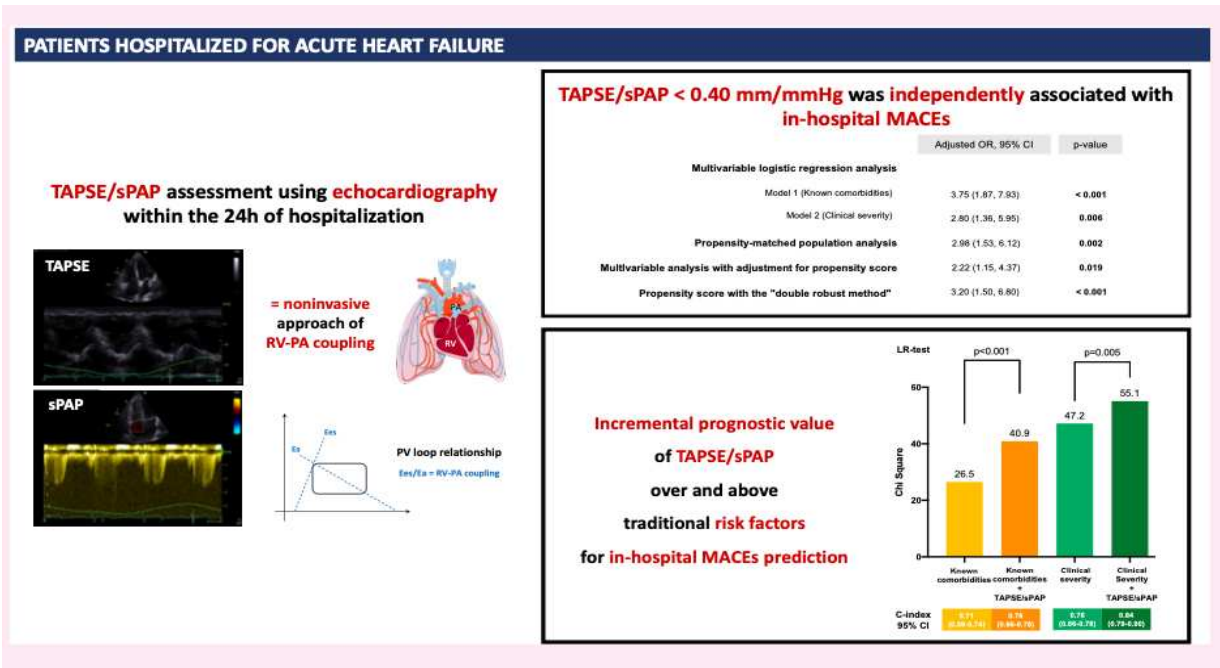


Figura 12: valore prognostico intraospedaliero del rapporto TAPSE/PAPs valutato tramite ecocardiografia nei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto (AHF) (Fauvel et al., 2024)

- **La vena cava inferiore:** la dimensione e la collassabilità della vena cava inferiore (IVC) sono correlate alla pressione venosa centrale (CVP) e alla pressione atriale destra (RAP) con una buona sensibilità e specificità. L'utilizzo della metodica per stimare la RAP è incoraggiata dalle maggiori Società Scientifiche di imaging ed ecocardiografia. Normalmente la IVC ha un diametro inferiore a 20 mm; l'inspirazione provoca una pressione intratoracica negativa, causando un aumento del flusso sanguigno dalla cavità addominale a quella toracica e facendo collassare la IVC. In caso di sovraccarico di volume, si osserva spesso la distensione dell'IVC. In particolare, un diametro inferiore ai 20 mm con un collasso inspiratorio superiore al 50% indica una RAP normale; viceversa, un diametro superiore ai 20 mm con un collasso inferiore al 50% indica una RAP elevata (Figura 13). Il vantaggio principale della valutazione dell'IVC è la facilità di acquisizione delle immagini, anche per i meno esperti.



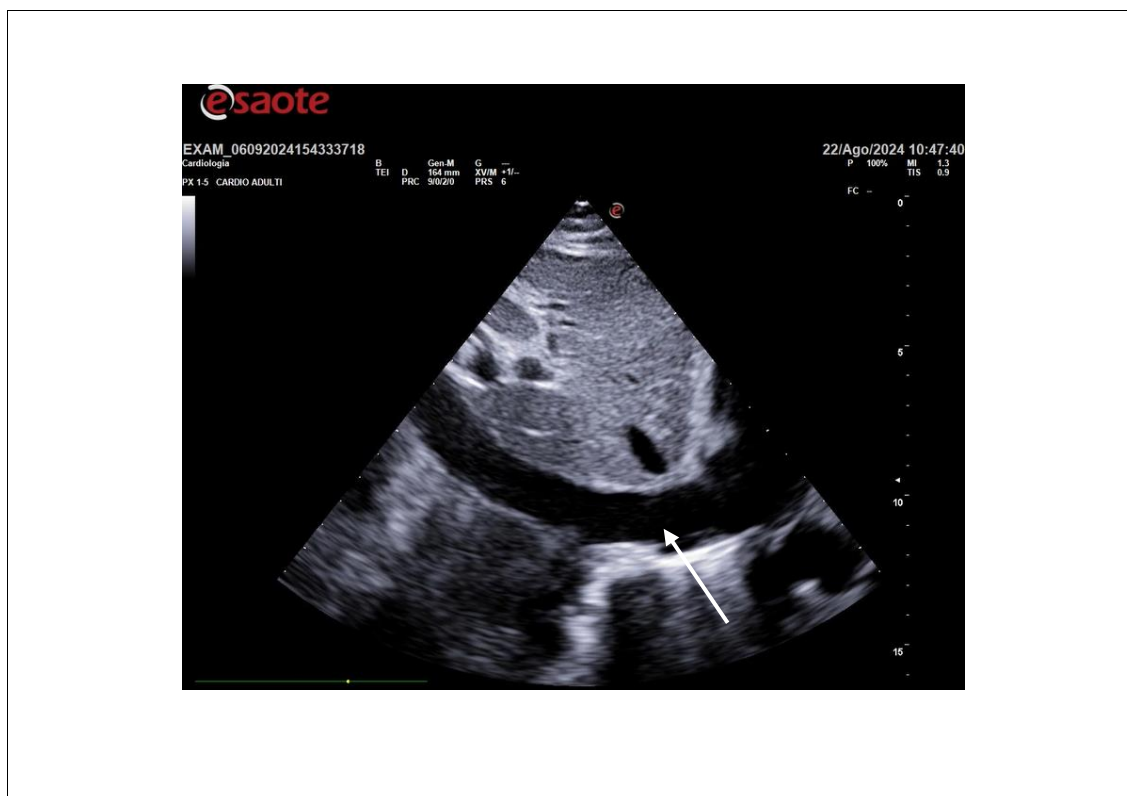


Figura 13: ecografia addominale che mostra una vena cava inferiore dilatata

Uno studio condotto nel 2017 ha evidenziato come il diametro della IVC sia un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con ADHF: gli autori hanno misurato ecocardiograficamente il calibro della IVC e hanno notato che un diametro ≥ 21 mm in pazienti ricoverati per ADHF è associato a una maggiore mortalità a tre anni per tutte le cause (HR 1,45; IC 95%:1,21–1,74; $p < 0,001$). Questa associazione rimane tuttavia limitata solo a pazienti con insufficienza renale, nell’ambito della sindrome cardio-renale, caratterizzata appunto dalla coesistenza di congestione venosa e disfunzione renale, mentre nei soggetti con funzione renale preservata il dato non raggiunge la significatività statistica (Jobs et al., 2017).

Un ulteriore studio condotto da Çakmak e colleghi pubblicato nel 2021 sul *Koşuyolu Heart Journal*, ha analizzato il ruolo prognostico dell’indice di collapsibilità della vena cava inferiore (IVCCI) nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto severo. L’obiettivo principale era verificare se la misurazione dell’IVCCI, ottenuta tramite ecocardiografia bidimensionale entro le prime 12 ore dal ricovero, potesse predire la mortalità intraospedaliera. Lo studio ha incluso 231 pazienti ricoverati tra aprile 2019 e marzo 2020. È

stato osservato che i pazienti deceduti in ospedale presentavano un IVCCI medio significativamente più basso rispetto ai sopravvissuti, suggerendo un'associazione tra bassa collassabilità della vena cava e peggiore prognosi. In particolare, un valore di IVCCI inferiore al 23% è risultato associato a un aumento del rischio di mortalità durante il ricovero, con una sensibilità del 69% e una specificità del 75%, e con un'area sotto la curva ROC di 0,733. L'analisi multivariata ha confermato che l'IVCCI rappresenta un predittore indipendente di mortalità intraospedaliera nei pazienti con scompenso cardiaco acuto (Çakmak et al., 2021).

- **L'ecografia toracica e le linee B:** l'utilizzo della LUS nella valutazione dello scompenso cardiaco acuto è ad oggi incoraggiato dalla Society for Academic Emergency Medicine/Heart Failure Society of America's Acute Heart Failure Working Group, e dal European Society of Cardiology's consensus statement and heart failure guidelines (Silvers et al., 2022b; Collins et al., 2015). Queste linee guida evidenziano come la LUS sia una tecnica non invasiva, rapida, a basso costo e facilmente utilizzabile anche al letto del paziente, con prestazioni diagnostiche superiori a quelle della radiografia toracica nei casi di edema polmonare acuto. Con la LUS, in condizioni di normalità sono rilevabili sia la linea pleurica, che appare come una linea iperecogena e scintillante tra le coste, sia le linee A, artefatti orizzontali, iperecogeni ed equidistanti. Quando il contenuto d'aria del polmone diminuisce a causa del trasudato o dell'essudato nell'interstizio, compaiono le linee B, artefatti iperecogeni, verticali, simili a raggi laser, che si estendono dalla linea pleurica fino al fondo dello schermo e cancellano le linee A. La presenza di 3 o più linee B per campo polmonare – in due o più campi bilateralmente definisce con elevata sensibilità e specificità la presenza di una sindrome interstiziale compatibile con edema polmonare acuto.

Impatto Clinico: Evidenze dal Trial Pivetta (2019): Uno studio randomizzato controllato condotto da Pivetta et al. nel 2019 ha fornito solide evidenze a supporto dell'impiego dell'ecografia polmonare (LUS) come strumento diagnostico nei pazienti con dispnea acuta in pronto soccorso. Il lavoro ha confrontato l'approccio diagnostico tradizionale con un

approccio integrato che prevedeva l'utilizzo precoce dell'ecografia toracica. I risultati hanno mostrato che l'integrazione della LUS ha permesso di ridurre in modo significativo il tempo mediano alla diagnosi, passando da 104,5 minuti a soli 5 minuti. Inoltre, è stata osservata una riduzione degli errori diagnostici dell'8% nel gruppo LUS rispetto al gruppo di controllo. Dal punto di vista della performance diagnostica, l'ecografia polmonare ha evidenziato una sensibilità e specificità superiori rispetto alla radiografia del torace (CXR) e al dosaggio del peptide natriuretico NT-proBNP (Tabella 7). Questi risultati confermano l'utilità clinica dell'ecografia toracica nella valutazione della dispnea acuta, sottolineandone il valore diagnostico aggiunto rispetto agli strumenti tradizionali (Pivetta et al., 2019).

Tabella 7: Confronto tra la sensibilità e la specificità dell'approccio diagnostico integrato con ecografia polmonare (LUS) e quello con radiografia del torace/NT-proBNP nei pazienti con dispnea acuta valutati in pronto soccorso. I valori sono espressi in percentuale con relativi intervalli di confidenza (Pivetta et al., 2019).

Metodo diagnostico	Sensibilità (Se)	Specificità (Sp)
Valutazione clinica + LUS	93.5 (87.7-97.2)	95.5 (90.5-98.3)
Valutazione clinica iniziale + CXR/NT-proBNP	85.0 (76.5-91.4)	89.4 (83.5-93.7)

Ruolo prognostico della LUS: L'ecografia polmonare si è rivelata utile non solo nella diagnosi ma anche nella valutazione prognostica dello scompenso cardiaco acuto. Una revisione sistematica di 14 studi pubblicati tra il 2016 e il 2021 ha valutato l'importanza prognostica delle linee B, nei pazienti ricoverati per AHF sia in fase acuta che al momento della dimissione. I risultati ottenuti evidenziano come un numero elevato di B-lines al momento della dimissione o la persistenza di un pattern interstiziale siano significativamente associati a un aumentato rischio di eventi avversi, tra cui riospedalizzazione e mortalità (Dubón-Peralta

et al., 2022). In questo contesto, lo studio di Martindale et al., pubblicato nel 2016 sull'*American Journal of Emergency Medicine*, ha analizzato il valore prognostico della risoluzione delle linee B nei pazienti ospedalizzati per AHF. Gli autori hanno osservato che la quantificazione delle linee B eseguita all'ammissione e alla dimissione, può essere utilizzata per generare un punteggio ecografico di edema polmonare, capace di fornire informazioni prognostiche utili sugli esiti clinici a breve termine. In particolare, la persistenza di un elevato numero di linee B alla dimissione si è dimostrata associata a un rischio aumentato di riospedalizzazione e mortalità, mentre la risoluzione significativa delle linee B era correlata a una decongestione efficace e a una prognosi clinica più favorevole (Martindale, 2016). Più recentemente, il trial BLUSHED-AHF ha dimostrato la fattibilità di una strategia terapeutica guidata dal LUS-CS nell'insufficienza cardiaca acuta (AHF): gli autori hanno sfruttato il concetto di Δ LUS-CS, che rappresenta la variazione tra le linee B presenti alla dimissione dal Pronto Soccorso e le linee B presenti all'ammissione. Questo parametro è risultato significativamente associato alla sopravvivenza libera da eventi avversi a 30 giorni. Il vantaggio prognostico legato a una buona decongestione polmonare non si applica a tutti i fenotipi di AHF, ma varia in base alla presentazione clinica d'ingresso (valutata tramite il *Get-With-The-Guidelines Heart Failure Risk Score*, GWTG-RS): in coloro che hanno un basso rischio basale ($\text{GWTG-RS} \leq 36$), la riduzione del Δ LUS-CS è strettamente associata ad una buona prognosi a 30 giorni, perché in questi pazienti la congestione polmonare è il principale driver fisiopatologico. Al contrario, nei pazienti ad alto rischio basale ($\text{GWTG-RS} > 36$), che sono clinicamente instabili o hanno gravi alterazioni bioumorali (come iponatremia o iperazotemia), non c'è associazione significativa tra il Δ LUS-CS e la sopravvivenza libera da eventi, suggerendo che il quadro clinico è guidato da altri fattori indipendenti dal sovraccarico di fluidi polmonari (Pang et al., 2021).

Scores clinico-ecografici

Negli ultimi anni si è sviluppato un interesse crescente verso la combinazione tra parametri clinici ed ecocardiografici, al fine di superare i limiti dei singoli marcatori nella stratificazione prognostica dei pazienti con AHF. Tra questi, lo score proposto da et Palazzuoli al. nel 2018 rappresenta uno dei primi tentativi di combinare la valutazione delle linee B alla LUS con parametri ecocardiografici standard. Questo studio di coorte prospettico ha valutato 162 pazienti con AHF e ha dimostrato che la valutazione delle linee B pre-dimissione ha un forte valore predittivo per quanto riguarda la mortalità da tutte le cause e la riospedalizzazione a 6 mesi. Gli autori grazie alla combinazione di LUS, dosaggio plasmatico del BNP alla dimissione, score clinico di congestione e i parametri di disfunzione diastolica (in particolare i rapporti E/A ed E/e') sono stati in grado di intercettare la congestione polmonare residua subclinica, per cui CXR ed esame obiettivo sono notoriamente poco sensibili. Il cut-off individuato come soglia critica è di > 22 linee B alla dimissione, stratificando quei pazienti come ad alto rischio di riospedalizzazione e di eventi avversi. Si evidenzia come le linee B all'ammissione siano correlate alla tachipnea e pertanto utili all'inquadramento diagnostico, mentre quelle alla dimissione contribuiscano a creare un approccio multiparametrico in grado di fornire un realistico peso prognostico (Palazzuoli et al., 2018). Si può notare come sia la valutazione delle linee B prima della dimissione ad avere una certa accuratezza prognostica, e non la loro valutazione all'ammissione: questo dato si inserisce nel quadro già trattato dell'importanza della Δ LUS-CS, che difatti verrà esplicitata solo tre anni dopo lo studio di Palazzuoli et al. Nel 2022 ad Ancona Falsetti et Al hanno pubblicato uno studio che proponeva l'implementazione del EHMKG con l'indice ecocardiografico TAPSE/PAPS. Questo è stato scelto poiché fortemente associato alla prognosi dell'AHF e indipendente dalla fisiopatologia del ventricolo sinistro, in cui la LVEF può essere di difficile o variabile interpretazione *bedside* in emergenza. I parametri delle sezioni destre si sono dimostrati più affidabili e correlano con la congestione polmonare. I dati raccolti hanno confermato che EHMKG e TAPSE/PAPS hanno un ottimo VPN: nelle popolazioni a basso rischio (EHMKG 1-3) l'aggiunta dell'ecocardiografia non si è dimostrata utile a livello prognostico, in quanto non

aggiungeva dati rilevanti. Al contrario, nei pazienti ad alto rischio l'indice TAPSE/PAPS è risultato rilevante soprattutto in coloro che mostravano questo parametro normale, in quanto codesta prognosi era assimilabile alle classi cliniche a minor rischio clinico (Falsetti et al., 2022).

5. È possibile migliorare la gestione del paziente con AHF in PS?

L'AHF risulta un problema rilevante nei dipartimenti di emergenza-urgenza ma anche nei reparti di medicina interna e di cardiologia di tutto il mondo, costituendo una spesa considerevole in termini economici e di vite umane. Trovare degli score prognostici adeguati e accurati rappresenta una priorità, in quanto comporta una riduzione delle riospedalizzazioni, delle morti e della spesa sanitaria. È chiaro che c'è una certa propensione a usare come strumento diagnostico e prognostico il dosaggio dei peptidi natriuretici: è un esame dotato di elevato VPN utile soprattutto a completamento del percorso diagnostico in presenza di una bassa probabilità pre-test, ma con scarso valore predittivo positivo e pertanto non deve essere la guida nel percorso diagnostico in Pronto Soccorso. La medicina evidence-based richiede l'utilizzo tempestivo e appropriato degli esami strumentali e di laboratorio, consentendo un riconoscimento precoce dei pazienti con scompenso cardiaco.

Allo stesso modo, una gestione terapeutica precoce e mirata, calibrata sul fenotipo clinico del paziente, può migliorare significativamente l'outcome, consentendo un trattamento più efficace e tempestivo.

Un ulteriore elemento chiave è rappresentato dall'impiego di score prognostici validati (come MEESSEI-AHF ed EHMRG), che supportano decisioni cliniche personalizzate, riguardo alla necessità di ricovero, all'intensità delle cure e alla pianificazione del follow-up. Le nuove ricerche si stanno concentrando sull'integrazione tra dati ecografici, clinici e laboratoristici, così da sviscerare ogni aspetto riguardante la fisiopatologia dello scompenso cardiaco acuto: dallo stress di parete miocardico, espresso dai peptidi natriuretici, alla congestione polmonare e sistemica, quantificabile tramite LUS ed ecocardiografia. In conclusione, il miglioramento della gestione del paziente con AHF in pronto soccorso richiede un approccio multimodale e precoce, fondato sulle evidenze, che

integri stratificazione del rischio, diagnostica avanzata, trattamento mirato e pianificazione strutturata della dimissione.

PARTE SPERIMENTALE

ABSTRACT

Background: La stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco acuto (Acute Decompensated Heart Failure, ADHF) in Pronto Soccorso rimane complessa, soprattutto nei pazienti non complicati da shock cardiogeno manifesto. Sebbene score clinici validati come l'Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG) abbiano dimostrato utilità prognostica, il ruolo aggiuntivo della valutazione emodinamica bedside mediante ecografia point-of-care (PoCUS) è ancora parzialmente definito.

Metodi: In questo studio prospettico monocentrico sono stati arruolati consecutivamente 228 pazienti con instabilizzazione dello scompenso cardiaco acuto afferenti al Pronto Soccorso di un DEA di II livello tra giugno 2024 e gennaio 2026. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, laboratoristica ed ecografica cardiotoracica integrata comprendente Lung Ultrasound ed ecocardiografia point-of-care. L'outcome principale era la mortalità intraospedaliera. Sono state eseguite analisi di correlazione, confronto tra gruppi, curve ROC, clustering non supervisionato mediante K-means e regressione logistica binaria.

Risultati: La mortalità intraospedaliera è stata pari all'11,5%. I principali predittori associati a mortalità intraospedaliera comprendevano età, EHMRG, NT-proBNP, troponina I, proteina C reattiva, LVOT-VTI, stroke volume, TAPSE e PAPS. In particolare, i pazienti deceduti mostravano valori significativamente inferiori di LVOT-VTI, stroke volume e TAPSE, associati a livelli più elevati di NT-proBNP, BNP, troponina I, CRP e PAPS. Nonostante l'assenza di shock cardiogeno, una quota rilevante di pazienti presentava un fenotipo caratterizzato da bassa portata "occulta", identificata da indici di flusso sistolico ridotti. I singoli biomarcatori mostravano un'accuratezza prognostica moderata (AUC massima pari al 73,6% per NT-proBNP). Un modello ibrido clinico-laboratorio-strumentale ottenuto mediante clustering K-means, integrando EHMRG, LVOT-VTI, TAPSE, PAPS, NT-proBNP e CRP, identificava un cluster ad alto rischio, indipendentemente

associato alla mortalità intraospedaliera (OR:12,39; IC 95%:3,39–45,14; $p<0,001$), con elevata accuratezza predittiva (AUC 85,05%).

Conclusioni: Nei pazienti con ADHF non complicato da shock cardiogeno, la combinazione di indici di bassa portata, congestione, disfunzione ventricolare destra e infiammazione migliora significativamente la stratificazione prognostica precoce. L'integrazione della PoCUS cardiotoracica con score clinici e biomarcatori potrebbe rappresentare una strategia promettente per la fenotipizzazione emodinamica bedside e per lo sviluppo di modelli prognostici avanzati nello scompenso cardiaco acuto.

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco acuto rappresenta una sindrome clinica eterogenea caratterizzata dalla rapida comparsa o dal peggioramento di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, tale da richiedere una valutazione e un trattamento urgenti. Attualmente costituisce una delle principali cause di accesso al Pronto Soccorso e di ricovero ospedaliero nei soggetti di età superiore a 65 anni, con tassi di mortalità intraospedaliera compresi tra il 4% e il 12% e un rischio di riospedalizzazione che supera il 25% entro i primi tre mesi dalla dimissione (McDonagh et al., 2021).

Nonostante i significativi progressi terapeutici ottenuti nello scompenso cardiaco cronico, la gestione dell'AHF continua a rappresentare una sfida clinica rilevante. Una delle principali criticità è rappresentata dalla marcata eterogeneità fisiopatologica della popolazione affetta da scompenso cardiaco acuto, nella quale coesistono differenti gradi di congestione sistemica e polmonare, compromissione della funzione ventricolare, alterazioni del coupling ventricolo-arterioso, attivazione neuro-ormonale, infiammazione sistemica e disfunzione multiorgano. Tale complessità limita l'efficacia di approcci prognostici basati esclusivamente su variabili cliniche o laboratoristiche isolate (Boorsma et al., 2020).

La stratificazione prognostica precoce rappresenta pertanto uno degli obiettivi fondamentali della valutazione iniziale del paziente con AHF. L'identificazione tempestiva dei soggetti ad elevato rischio

di deterioramento clinico, necessità di supporto avanzato o morte intraospedaliera consente infatti di ottimizzare l'allocazione delle risorse, guidare le decisioni terapeutiche e personalizzare il livello di monitoraggio e assistenza. In questo contesto sono stati sviluppati diversi score prognostici, tra cui l'Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG) e il MEESSEI-AHF, che hanno dimostrato una buona capacità discriminativa per la predizione della mortalità precoce (Lee et al., 2012). Tuttavia, tali strumenti si basano prevalentemente su parametri clinici, vitali e laboratoristici e non incorporano una valutazione diretta dello stato emodinamico del paziente.

Negli ultimi anni si è progressivamente affermato il concetto secondo cui la prognosi dell'AHF dipende dall'interazione tra due componenti fisiopatologiche principali: la congestione ("backward failure") e la riduzione della portata cardiaca efficace ("forward failure"). Sebbene la congestione rappresenti il meccanismo predominante nella maggior parte dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto, numerose evidenze suggeriscono che alterazioni subcliniche della gittata cardiaca possano contribuire in maniera significativa alla prognosi anche in assenza di shock cardiogeno manifesto (Mebazaa, Yilmaz, et al., 2015).

In questo scenario, l'ecografia point-of-care (PoCUS) si è affermata come uno strumento diagnostico e prognostico di crescente interesse. L'integrazione di lung ultrasound (LUS) ed ecocardiografia focalizzata consente infatti una valutazione bedside rapida, ripetibile e non invasiva delle principali determinanti fisiopatologiche dell'AHF, permettendo di caratterizzare simultaneamente il grado di congestione polmonare, la funzione ventricolare sinistra e destra, le pressioni di riempimento e lo stato emodinamico globale (Via et al., 2014).

Tra i parametri ecocardiografici maggiormente studiati, il Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral (LVOT-VTI) ha assunto un ruolo centrale quale surrogato non invasivo della gittata sistolica e della performance emodinamica globale. Diversi studi hanno dimostrato come valori ridotti di LVOT-VTI siano associati a peggiore prognosi in differenti setting di insufficienza cardiaca e shock cardiogeno, suggerendo che tale parametro possa identificare precocemente condizioni di bassa portata anche in pazienti apparentemente emodinamicamente stabili (Omote et al., 2020b).

Analogamente, lo stroke volume index (SVi) rappresenta un importante indicatore della funzione di pompa ventricolare e della capacità del sistema cardiovascolare di garantire un'adeguata perfusione tissutale. Parallelamente, un crescente numero di evidenze ha sottolineato il ruolo prognostico della funzione ventricolare destra e dell'accoppiamento ventricolo destro-circolo polmonare. Parametri quali il Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), la pressione arteriosa polmonare sistolica stimata (PAPs) e il rapporto TAPSE/PAPS sono stati associati in modo indipendente a mortalità e riospedalizzazione sia nello scompenso cardiaco cronico sia nelle sindromi acute (Guazzi et al., 2013a). La progressiva perdita dell'adattamento del ventricolo destro all'incremento del postcarico polmonare rappresenta infatti un passaggio fisiopatologico cruciale nella progressione dell'insufficienza cardiaca avanzata (Field et al., 2006).

Oltre alle alterazioni emodinamiche, è ormai riconosciuto il contributo di processi neuro-ormonali e infiammatori alla progressione dello scompenso cardiaco. Biomarcatori quali BNP, NT-proBNP, troponina cardiaca e proteina C-reattiva riflettono differenti aspetti della fisiopatologia della malattia, rispettivamente legati alla congestione, al danno miocardico e all'attivazione immuno-infiammatoria (Minami et al., 2016; Villacorta et al., 2007). Tuttavia, la loro accuratezza prognostica, se considerati singolarmente, rimane generalmente moderata, suggerendo la necessità di approcci integrati multidimensionali.

Recentemente, l'applicazione di metodologie di machine learning e clustering non supervisionato ha consentito di identificare fenotipi clinici e biologici distinti all'interno della popolazione con insufficienza cardiaca, evidenziando come approcci data-driven possano migliorare la comprensione dell'eterogeneità della sindrome e raffinare la stratificazione prognostica rispetto ai modelli convenzionali (Shah et al., 2015). Alla luce di tali premesse, il presente studio è stato progettato per valutare il valore prognostico di una caratterizzazione multimodale clinico-laboratoristica ed ecografica in una coorte prospettica di pazienti con instabilizzazione di scompenso cardiaco acuto afferenti al Pronto Soccorso. In particolare, l'obiettivo principale è stato quello di investigare il ruolo dei parametri ecocardiografici di performance emodinamica, funzione ventricolare destra e

congestione nella predizione della mortalità intraospedaliera, confrontandone l'accuratezza con quella dei biomarcatori tradizionali e degli score prognostici consolidati. Inoltre, mediante l'applicazione di tecniche di clustering non supervisionato, è stata esplorata la possibilità di identificare fenotipi clinico-emodinamici distinti associati a differenti profili di rischio, nell'ottica di sviluppare modelli prognostici più aderenti ai principi della medicina di precisione applicata allo scompenso cardiaco acuto.

PAZIENTI E METODI

Nel periodo compreso tra il 01/06/2024 e il 31/01/2026 abbiamo considerato, per l'arruolamento, tutti i pazienti affetti da instabilizzazione dello scompenso cardiaco acuto (ADHF), diagnosticata secondo le linee guida ESC 2021/2023, e afferenti al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. Al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, abbiamo sottoposto tutti i pazienti arruolabili, ovvero privi dei criteri di esclusione, ad un protocollo di valutazione clinica, basato sullo score EHMRG, laboratoristica (emocromo, creatinina, sodio, potassio, calcio, AST, ALT, NT-proBNP, troponina, proteina C reattiva, glicemia ed emogasanalisi arteriosa) e strumentale, effettuando in particolare un protocollo di ecografia point-of-care cardiotoracica integrata comprendente:

- *Studio del torace* (Lung Ultrasound, LUS) basato su quattro spazi intercostali anteriori e due posteriori secondo il protocollo BLUE. Abbiamo definito la sindrome interstiziale da ADHF come la positività per ≥ 3 linee B di due spazi intercostali anteriori bilateralmente. In ogni paziente sono inoltre stati ricercati i versamenti pleurici (mono e bilaterali) a livello degli spazi intercostali posteriori, nel punto definito PSLAPS dal protocollo BLUE;
- *Ecocardiografia point-of-care* basata su (i) valutazione della contrattilità globale del ventricolo di sinistra (frazione di eiezione del ventricolo sinistro, secondo metodica Simpson), (ii) dimensioni del diametro telediastolico del ventricolo sinistro in parasternale asse lungo, (iii) valutazione del LVOT-VTI quale marcatore surrogato di stroke volume, (iv) calcolo dello

stroke volume secondo la metodica standard (area LVOT*LVOT-VTI), (v) calcolo del cardiac output secondo la metodica standard (SV*FC), (vi) contrattilità globale del ventricolo destro mediante TAPSE, (vii) dimensioni del diametro telediastolico del ventricolo destro in apicale 4 camere, (viii) valutazione della pressione polmonare stimata (PAPs) secondo la metodica standard, (ix) valutazione di diametro e collassabilità della vena cava inferiore in proiezione subxifoidea ascendente.

Il protocollo di studio aveva la finalità principale di confermare la diagnosi di ADHF, ma anche di escludere shock cardiogeno, insufficienza respiratoria che potesse richiedere intubazione orotracheale, o condizioni CHAMPIT.

Criteri di esclusione

I criteri di esclusione comprendevano:

- Età <18 anni
- Arresto cardiaco, shock cardiogeno, instabilità emodinamica e/o insufficienza respiratoria tali da richiedere immediato trasferimento in unità di terapia intensiva
- Condizioni CHAMPIT (C: Sindrome Coronarica Acuta; H: Emergenza Ipertensiva; A: Aritmie (tachicardia o bradicardia); M: Cause Meccaniche (rottura di una valvola, della parete libera o del setto interventricolare; dissecazione aortica); P: Embolia Polmonare; I: Infezioni; T: Tamponamento cardiaco)
- Insufficienza renale cronica dipendente da dialisi
- Finestra acustica inadeguata
- *De novo* AHF

Caratteristiche valutate

Per ogni paziente sono state valutate, al momento del ricovero, le variabili demografiche (età, sesso), le modalità di arrivo in PS (mezzi propri o 118), le variabili anamnestiche (cancro attivo, utilizzo di

metolazone), i parametri vitali (pressione arteriosa sistemica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione dell'ossigeno in aria ambiente, Glasgow Coma Scale, AVPU Scale), gli esami ematochimici (emocromo, creatinina, sodio, potassio, calcio, AST, ALT, NT-proBNP, troponina, proteina C reattiva, glicemia), l'emogasanalisi (pH, pCO₂, pO₂, Lattati), lo score EHMRG, ecografia cardiaca (frazione di eiezione, diametro e collapsabilità della vena cava inferiore, integrale tempo-velocità campionato nel LVOT, stroke volume, cardiac output, E/e' medio, PAPs, TAPSE), ed ecografia toracica (linee B anteriori, versamento pleurico). I pazienti sono stati gestiti dal punto di vista terapeutico secondo le attuali linee guida ESC. Al termine della stabilizzazione in Pronto Soccorso, è stata registrata la disposizione di dimissione da P.S. (dimissione, ricovero in reparto ordinario, ricovero in reparto subintensivo). Nei pazienti ricoverati è stata registrata la durata media della degenza. Di tutti i pazienti, è stata registrata la mortalità intraospedaliera e la mortalità a 30 giorni.

Analisi Statistica

Età, pressione arteriosa sistemica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione dell'ossigeno in aria ambiente, Glasgow Coma Scale, emocromo, creatinina, sodio, potassio, calcio, AST, ALT, BNP, NT-proBNP, troponina, proteina C reattiva, glicemia, pH, pCO₂, pO₂, Lattati, EHMRG, frazione di eiezione, diametro e collapsabilità della vena cava inferiore, integrale tempo-velocità campionato nel LVOT, stroke volume, cardiac output, E/e' medio, PAPs e TAPSE sono state considerate come variabili continue. Il sesso, le modalità di arrivo in PS, le variabili anamnestiche (cancro attivo, utilizzo di Metolazone), la presenza di una sindrome interstiziale ecografica, la mortalità intraospedaliera e a 30 giorni sono state considerate variabili dicotomiche, mentre la presenza di versamento pleurico (assente, mono o bilaterale) e la scala AVPU sono state considerate variabili categoriali. La distribuzione delle variabili continue è stata testata per normalità con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili a distribuzione normale sono state confrontate con il t-test per variabili indipendenti (2 livelli) o con l'ANOVA one-way (più livelli). Le variabili a distribuzione

non-normale sono state confrontate con il test U di Mann-Whitney (2 livelli) o con il test H di Kruskal-Wallis (più livelli). La relazione tra variabili continue è stata approfondita mediante modelli di regressione lineare. Le variabili dicotomiche sono state confrontate mediante il test del chi-quadro. L'analisi è stata completata con algoritmi di clusterizzazione (K-Mean Clustering) e regressione binaria logistica.

Abbiamo considerato significative le differenze con un livello di $p < 0,05$ in un test a due code. L'analisi statistica è stata effettuata con il software Jamovi (R), versione 2.6.44.0, per sistemi Windows.

Aspetti Etici

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Territoriale della Regione Marche (Protocollo CET: 54/2024). Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato alla partecipazione allo studio e sono stati trattati in conformità con la Convenzione di Helsinki del 1964.

RISULTATI

Sono stati considerati 329 pazienti consecutivi. Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, inclusi i pazienti che hanno rifiutato il consenso all'inserimento nel protocollo di studio, sono stati considerati arruolabili 228 pazienti. Le caratteristiche di base del campione sono sintetizzate in Tabella 1s.

Tabella 1s: Caratteristiche di base del campione

	Overall (N=228)
Età	
Mean (SD)	79.1 (11.5)
Range	36.0 - 97.0

Sesso	
F	96 (42.3%)
M	131 (57.7%)
Frequenza Cardiaca	
N-Miss	3
Mean (SD)	84.9 (22.9)
Range	19.0 - 170.0
Frequenza Respiratoria	
N-Miss	4
Mean (SD)	20.7 (5.7)
Range	12.0 - 70.0
Saturazione Parziale di Ossigeno	
N-Miss	3
Mean (SD)	94.9 (3.6)
Range	78.0 - 100.0
Glasgow Coma Scale	
N-Miss	4
Mean (SD)	15.2 (3.7)
Range	10.0 - 70.0
Pressione Parziale di Ossigeno (PaO2)	
N-Miss	45
Mean (SD)	75.5 (28.6)
Range	0.0 - 321.0
Pressione Parziale di Anidride Carbonica (PaCO2)	
N-Miss	46

Mean (SD)	38.3 (11.0)
Range	19.0 - 121.0
pH	
N-Miss	46
Mean (SD)	7.4 (0.1)
Range	7.0 - 7.6
Lattati	
N-Miss	46
Mean (SD)	1.4 (1.0)
Range	0.5 - 11.0
BNP	
N-Miss	12
Mean (SD)	1107.8 (1183.7)
Range	112.0 - 8394.0
NT-proBNP	
N-Miss	60
Mean (SD)	10482.8 (11528.3)
Range	488.0 - 84586.0
Troponina I	
N-Miss	42
Mean (SD)	474.5 (4210.9)
Range	4.0 - 57060.0
Creatinina	
N-Miss	3
Mean (SD)	1.5 (0.8)

Range	0.3 - 6.4
Emoglobina	
N-Miss	3
Mean (SD)	12.0 (2.3)
Range	3.9 - 18.0
Piastrine	
N-Miss	2
Mean (SD)	231.3 (98.0)
Range	15.0 - 678.0
Na	
N-Miss	2
Mean (SD)	144.1 (87.0)
Range	118.0 - 1444.0
K	
N-Miss	2
Mean (SD)	4.5 (0.7)
Range	3.0 - 7.2
Proteina C Reattiva	
N-Miss	20
Mean (SD)	3.4 (5.0)
Range	0.0 - 29.9
AST	
N-Miss	37
Mean (SD)	33.0 (26.5)
Range	9.0 - 193.0

ALT	
N-Miss	21
Mean (SD)	32.1 (54.3)
Range	4.1 - 693.0
Glicemia	
N-Miss	9
Mean (SD)	141.2 (54.8)
Range	72.0 - 354.0
Frazione di Eiezione del Ventricolo Sinistro	
N-Miss	1
Mean (SD)	40.3 (12.7)
Range	0.6 - 75.0
Diametro LVOT	
N-Miss	7
Mean (SD)	20.0 (5.2)
Range	1.1 - 35.0
Collassabilità Vena Cava Inferiore	
N-Miss	6
Mean (SD)	40.6 (28.1)
Range	0.0 - 100.0
Integrale Tempo-Velocità LVOT (LVOT-VTI)	
N-Miss	3
Mean (SD)	14.9 (4.1)
Range	6.2 - 33.0
Stroke Volume	

N-Miss	3
Mean (SD)	39.5 (15.5)
Range	13.1 - 98.0
Cardiac Output	
N-Miss	5
Mean (SD)	3.4 (1.4)
Range	1.0 - 8.2
PAPs	
N-Miss	39
Mean (SD)	44.7 (10.9)
Range	11.0 - 78.0
E/e' medio	
N-Miss	86
Mean (SD)	9.3 (4.0)
Range	3.0 - 30.0
TAPSE	
N-Miss	26
Mean (SD)	16.5 (4.8)
Range	1.7 - 32.0
EHMRG Score	
Mean (SD)	35.2 (67.0)
Range	-165.4 - 279.6
Destinazione	
N-Miss	23
Dimissione	36 (17.6%)

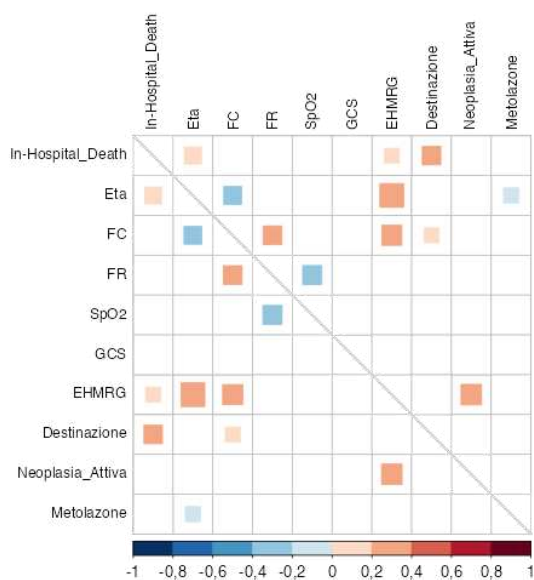
Non intensivo	111 (54.1%)
Semi Intensivo	58 (28.3%)
Morte Intraospedaliera	
N-Miss	2
0	200 (88.5%)
1	26 (11.5%)
Morte a 30 giorni	
N-Miss	28
0	190 (95.0%)
1	10 (5.0%)

L'analisi di Pearson, volta a valutare le associazioni significative tra mortalità intra-ospedaliera e marcatori di prognosi ha mostrato:

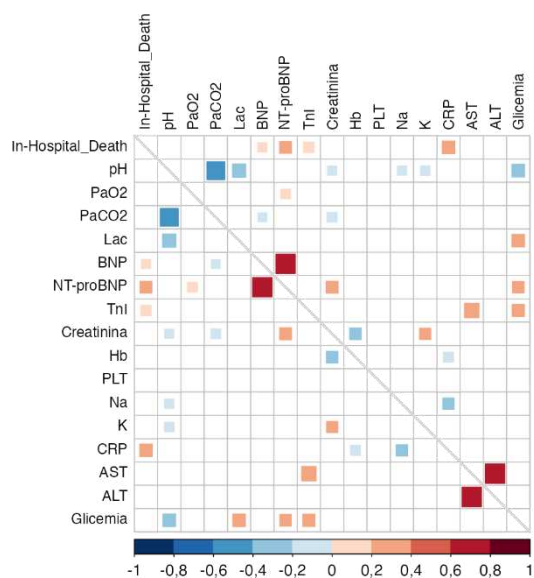
- Per le caratteristiche cliniche, abbiamo rilevato una correlazione tra la mortalità intraospedaliera e l'età (Pearson's r : 0.1835; $p=0.0053$), EHMRG Score (Pearson's r : 0.1412; $p=0.0339$) e la destinazione di ricovero (Pearson's r : 0.2171; $p=0.0019$), come mostrato in Figura 1s, Pannello 1a;
- Per quanto riguarda le caratteristiche di laboratorio, abbiamo osservato una correlazione tra la mortalità intraospedaliera ed il BNP (Pearson's r : 0.1567; $p=0.021$), NT-proBNP (Pearson's r : 0.2657; $p<0.0001$), Troponina I (Pearson's r : 0.1972; $p=0.00713$), Proteina C Reattiva (Pearson's r : 0.2942; $p<0.0001$), come mostrato in Figura 1s, Pannello 1b;
- Considerando infine le caratteristiche ecocardiografiche, abbiamo osservato una correlazione tra la mortalità intraospedaliera ed il LVOT-VTI (Pearson's r : -0.1913 ; $p=0.0041$), lo stroke volume (Pearson's r : -0.2059 ; $p=0.0019$), la TAPSE (Pearson's r : -0.1717; $p=0.015$) e la PAPs (Pearson's r : 0.1964 ; $p=0.007$), come mostrato in Figura 1s, Pannello 1c. Tutti i pazienti arruolati avevano un pattern B (≥ 3 linee B per spazio intercostale in 2 spazi intercostali

anteriori), a conferma della diagnosi di ADHF posta con la valutazione clinica e strumentale posta in essere al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso.

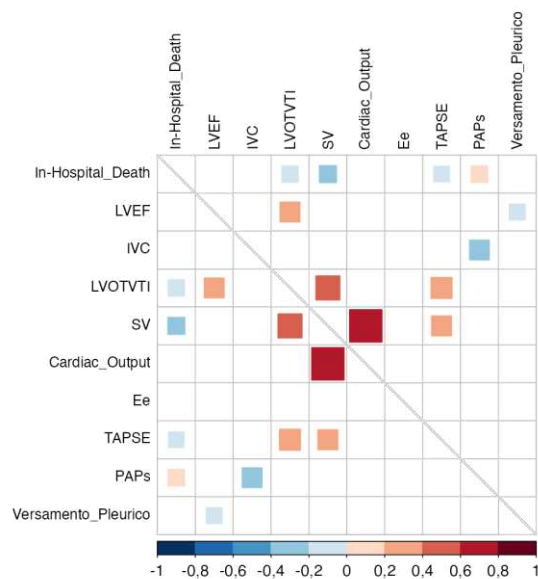
Figura 1s: risultati dell'analisi bivariata di Pearson



Pannello 1a: correlazione tra mortalità intraospedaliera ed indici clinici



Pannello 1b: correlazione tra mortalità intraospedaliera ed indici di laboratorio

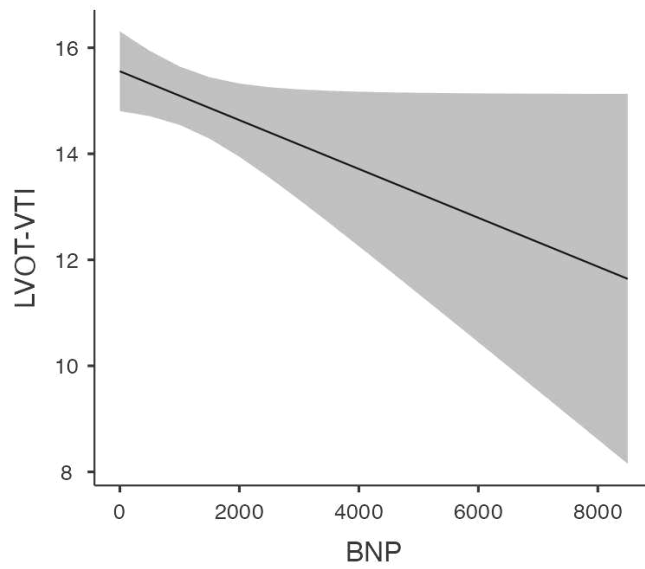


Pannello 1c: correlazione tra mortalità intraospedaliera ed indici ecocardiografici

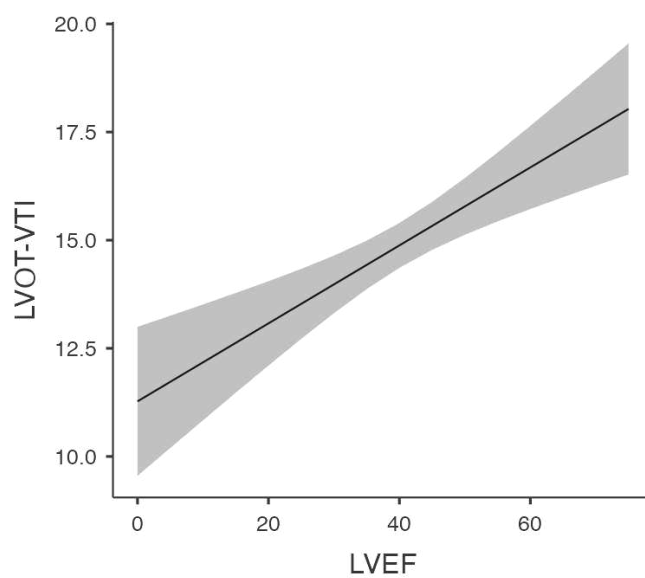
Nonostante tutti i pazienti avessero un Cardiac Output ed un Cardiac Index nei limiti di normalità per criteri di eleggibilità che non prevedevano l'arruolamento di pazienti in shock cardiogeno, abbiamo osservato un'elevata prevalenza di soggetti con un basso stroke volume e/o con un basso LVOT-VTI.

Abbiamo osservato che il LVOT-VTI, marcatore surrogato di portata cardiaca, nonostante l'assenza di ipotensione o shock, era fortemente associato ai marcatori classici di severità del quadro di ADHF, ovvero al BNP (r^2 : 0.0200; $p=0.0426$, Figura 2s, Pannello 1a), alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (r^2 : 0.0785; $p<0.0001$, Figura 2s, Pannello 1b), alla TAPSE (r^2 : 0.0975; $p<0.0001$, Figura 2s, Pannello 1c), alla collassabilità della vena cava inferiore (r^2 : 0.0189; $p=0.0488$, Figura 2s, Pannello 1d).

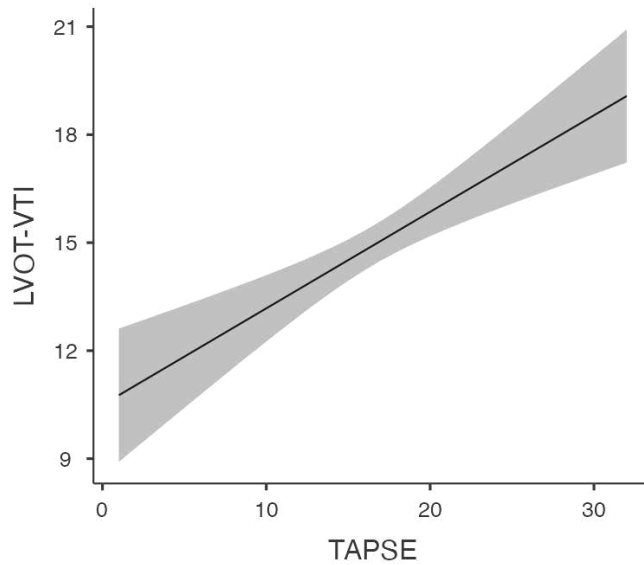
Figura 2s: Relazione tra LVOT-VTI e marcatori di severità di ADHF



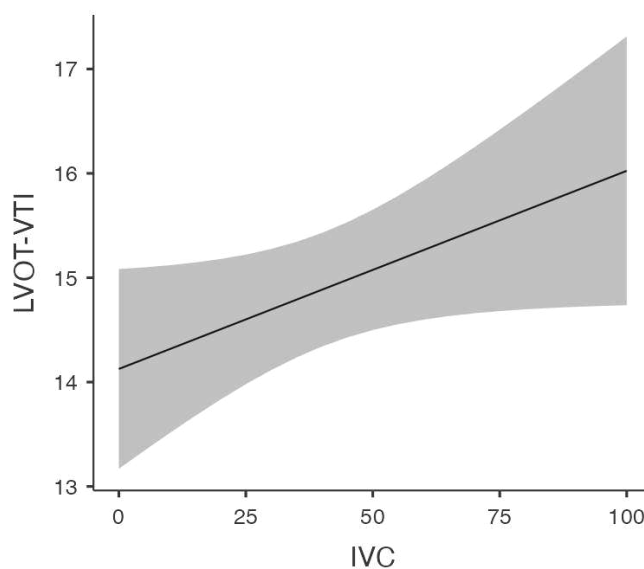
Pannello 1a: correlazione tra LVOT-VTI e BNP



Pannello 1b: correlazione tra LVOT-VTI e LVEF



Pannello 1c: correlazione tra LVOT-VTI e TAPSE



Pannello 1d: correlazione tra LVOT-VTI e collassabilità IVC

A conferma di tali dati, abbiamo osservato che, nei pazienti deceduti in ospedale, gli indici di portata (LVOT-VTI e SV) e di funzione ventricolare destra (TAPSE) risultavano significativamente più bassi rispetto ai pazienti sopravvissuti, come mostrato in Tabella 2s e 3s ed in Figura 3s, Pannelli 1a, 1b ed 1c. I pazienti deceduti, inoltre, mostravano indici di congestione più marcati, come evidenziato dai livelli più elevati di BNP, NT-proBNP e PAPs, come riportato nelle Tabelle 2s e 3s ed in Figura 3s, Pannelli 1d, 1f ed 1g. Infine, i pazienti con prognosi intraospedaliera peggiore mostravano valori

clinico-strumentali più compromessi, come testimoniato da un EHMKG più elevato, maggiore danno miocardico, evidenziato da livelli di Troponina I più elevati, ed incrementati indici di flogosi sistemica, come evidenziato da livelli più elevati di proteina C reattiva, come riportato nelle Tabelle 2s e 3s ed in Figura 3s, Pannelli 1e, 1h ed 1i.

Tabella 2s: Differenze tra pazienti sopravvissuti e deceduti nelle principali caratteristiche cliniche

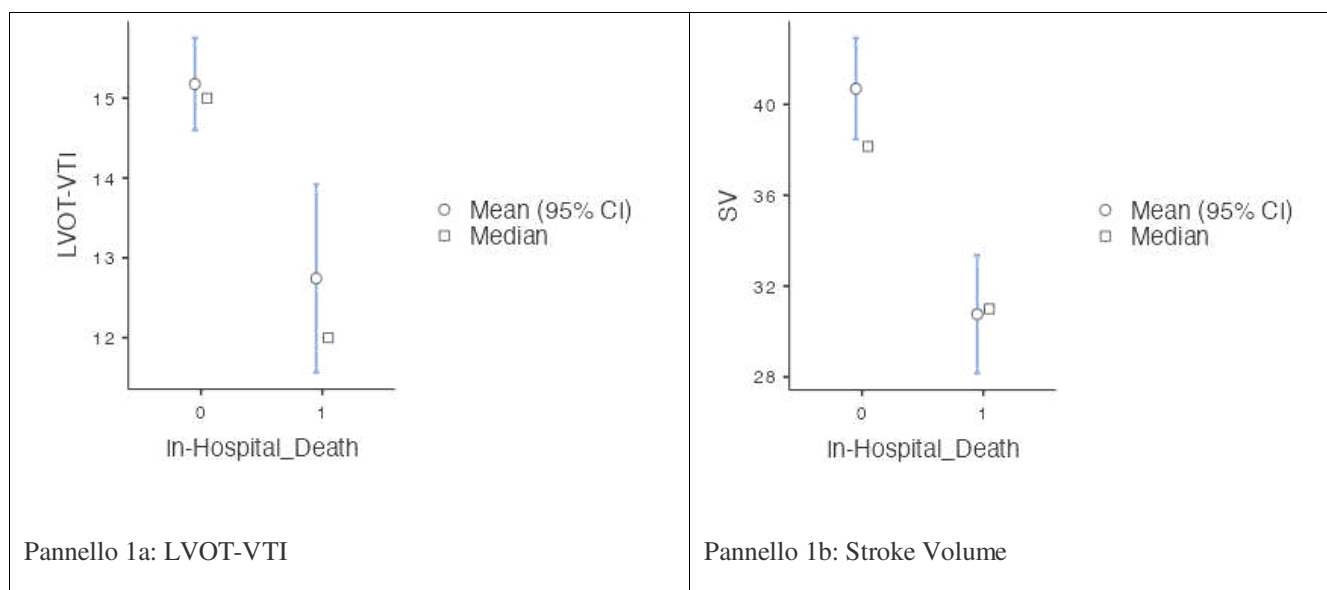
	Group	N	Mean	Median	SD	SE
LVOT-VTI	Sopravvissuti	197	15.1755	15.0000	4.1324	0.2944
	Deceduti	26	12.7423	12.0000	3.0636	0.6008
SV	Sopravvissuti	197	40.6906	38.1500	15.9638	1.1374
	Deceduti	26	30.7654	31.0000	6.7673	1.3272
TAPSE	Sopravvissuti	176	16.7537	17.0000	4.7833	0.3606
	Deceduti	24	14.2167	13.0000	4.5258	0.9238
PAPs	Sopravvissuti	163	43.7853	45.0000	10.5373	0.8253
	Deceduti	24	50.1667	51.5000	11.8676	2.4225
EHMRG	Sopravvissuti	200	31.7887	36.4000	65.7331	4.6480
	Deceduti	26	61.3597	63.0000	71.8720	14.0953
BNP	Sopravvissuti	190	1037.8211	685.5000	1092.1824	79.2352
	Deceduti	24	1623.1667	1148.5000	1677.2614	342.3695
NT-proBNP	Sopravvissuti	147	9314.6054	5854.0000	10738.6142	885.7060
	Deceduti	19	18841.6316	17878.0000	13488.0850	3094.3789
Troponina I	Sopravvissuti	162	145.4691	34.5000	542.0463	42.5872
	Deceduti	23	2658.6522	55.0000	11863.5041	2473.7116
CRP	Sopravvissuti	181	2.7692	1.2100	4.2087	0.3128
	Deceduti	25	7.2660	5.0100	7.9070	1.5814

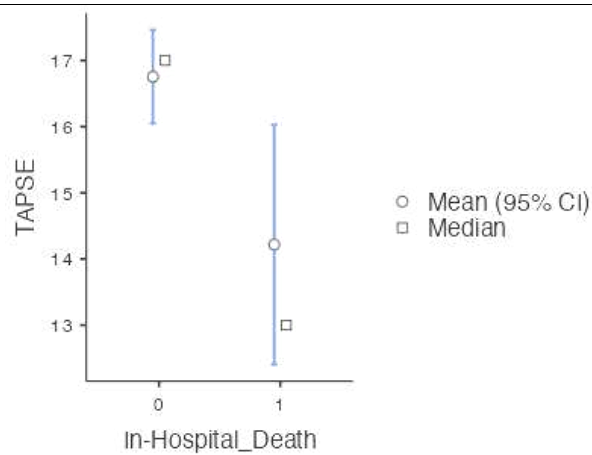
Tabella 3s: Confronto tra pazienti sopravvissuti e deceduti nelle principali caratteristiche cliniche

					95 % Confidence Interval	
		p	Mean difference	SE difference	Lower	Upper

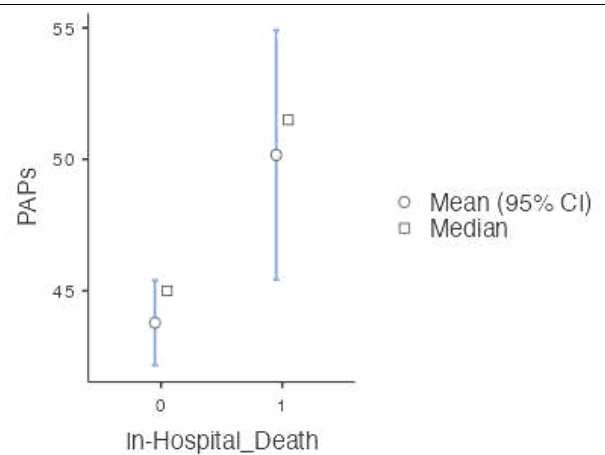
LVOT-VTI	Student's t	0.00415	2.4332	0.8400	0.7778	4.0887
	Mann-Whitney U	0.00131	2.4000		1.0000	3.9999
SV	Student's t	0.00199	9.9252	3.1727	3.6727	16.1777
	Mann-Whitney U	<0.00001	8.0490		3.4999	13.5000
TAPSE	Student's t	0.01505	2.5370	1.0345	0.4970	4.5770
	Mann-Whitney U	<0.00001	3.0001		1.0000	5.0000
PAPs	Student's t	0.00705	-6.3814	2.3420	-11.0018	-1.7610
	Mann-Whitney U	0.01116	-6.0000		-11.0000	-1.0000
EHMRG	Student's t	0.03387	-29.5710	13.8524	-56.8686	-2.2734
	Mann-Whitney U	0.02541	-32.1463		-60.4000	-4.5999
BNP	Student's t	0.02187	-585.3456	253.4378	-1084.9265	-85.7647
	Mann-Whitney U	0.00717	-378.0000		-754.0000	-115.9999
NT-proBNP	Student's t	<0.00001	-9527.0261	2699.6952	-14857.6677	-4196.3846
	Mann-Whitney U	<0.00001	-7495.0000		-15738.0000	-2833.0001
TnI	Student's t	0.00713	-2513.1830	923.5397	-4335.3379	-691.0282
	Mann-Whitney U	0.00750	-22.0001		-45.0000	-7.0000
CRP	Student's t	<0.00001	-4.4968	1.0229	-6.5137	-2.4800
	Mann-Whitney U	0.00104	-2.8199		-4.7001	-0.8099

Figura 3s: Differenze nei valori analizzati tra pazienti sopravvissuti e deceduti

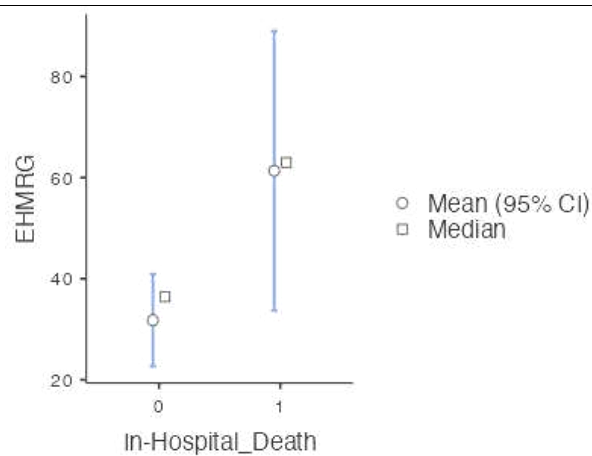




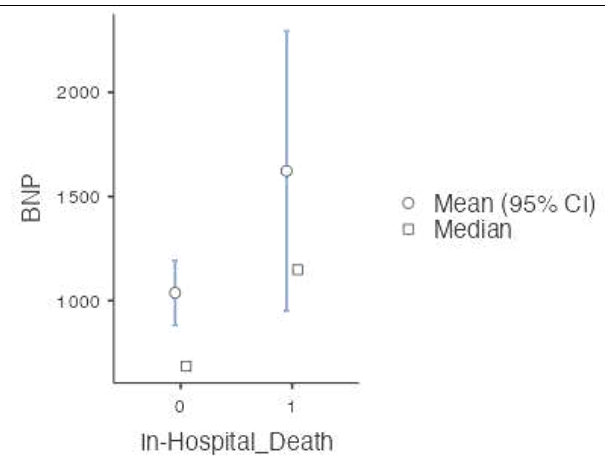
Pannello 1c: TAPSE



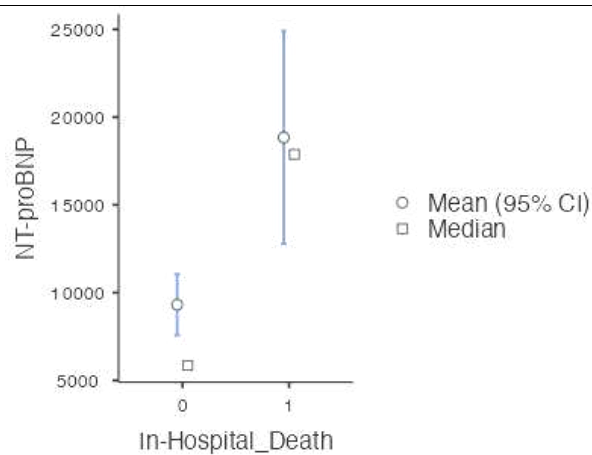
Pannello 1d: PAPs



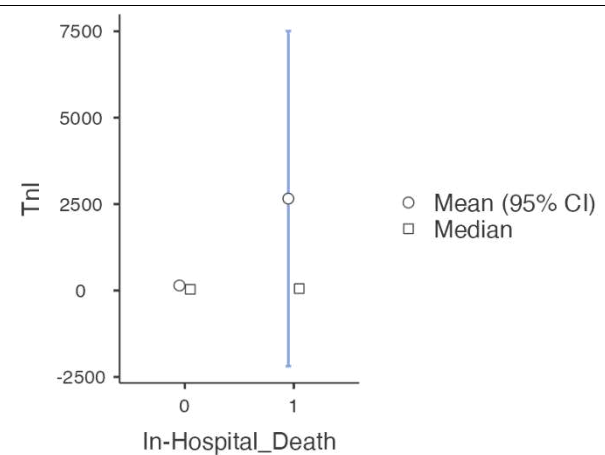
Pannello 1e: EHMKG



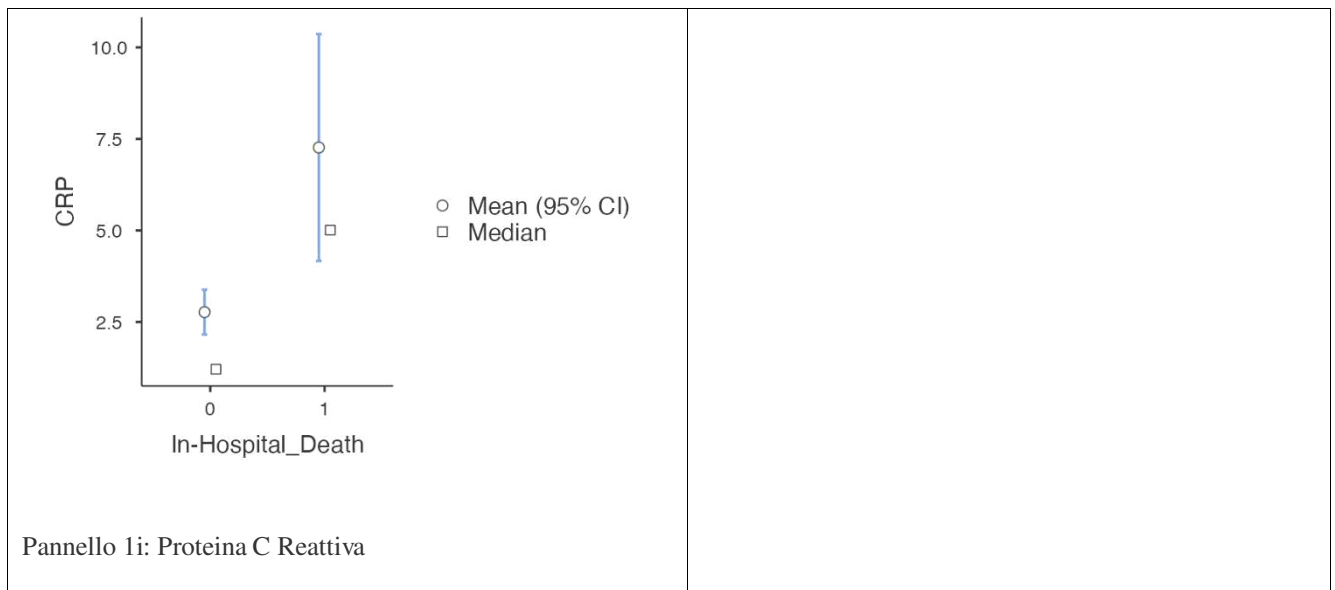
Pannello 1f: BNP



Pannello 1g: NT-proBNP



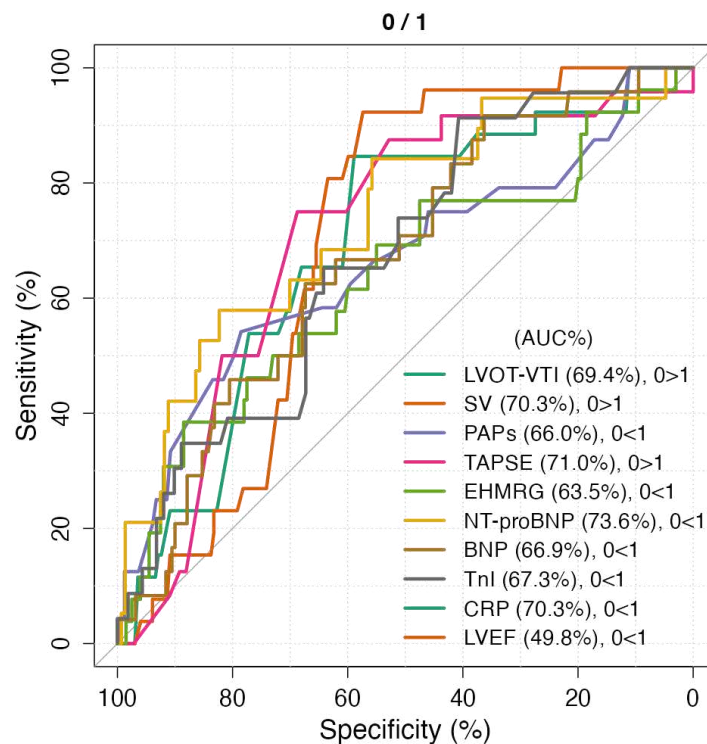
Pannello 1h: Troponina



Sulla base di queste valutazioni preliminari, abbiamo pertanto identificato i marcatori maggiormente associati a una peggiore prognosi a breve termine in questa coorte di pazienti. Nonostante ciò, nessuno di questi marcatori, da solo, mostra un'elevata accuratezza nel predire la prognosi a breve termine, come evidenziato dall'analisi delle curve ROC riportate in Figura 4s: l'AUC-ROC, difatti, oscilla tra un 49.8% ($p=0.998$) della frazione di eiezione del ventricolo sinistro ad un massimo di 73.6% ($p<0.001$) di NT-proBNP: anche i marcatori più significativi non raggiungono un livello di accuratezza tale da essere sufficienti da soli nel predire la mortalità intraospedaliera. Bisogna osservare come un marcatore composito e validato nella letteratura internazionale come EHMARG mostri un'accuratezza bassa (63,5%) ma significativa ($p<0.05$) nel predire la mortalità intraospedaliera. Questo dato è verosimilmente dovuto al tempo di osservazione per l'outcome, maggiore dei 7 giorni previsti dalle coorti originali dello score EHMARG, e alla tipologia di pazienti arruolati, selezionati verso un livello di severità maggiore per la centralizzazione in un DEA di secondo livello e pertanto a maggior rischio di morte.

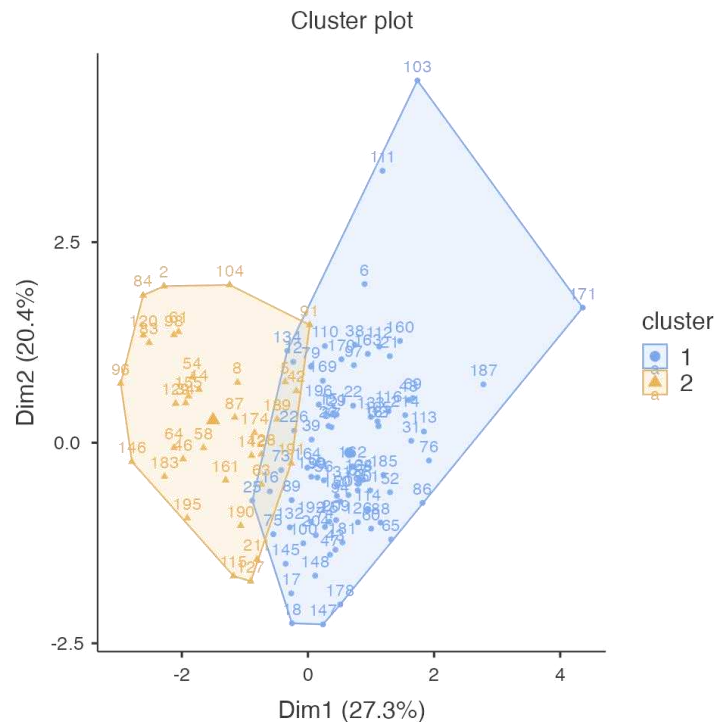
Tali osservazioni, tuttavia, ci hanno indotto a considerare la possibilità di generare uno score ibrido, clinico-laboratoristico con gli items dello score EHMARG ma potenziato dalla valutazione PoCUS effettuata al momento del ricovero ospedaliero.

Figura 4s: Analisi delle curve ROC dei marcatori maggiormente associati alla mortalità.



Al fine di generare un nuovo predittore ibrido che tenga conto degli indici di bassa portata ma anche di quelli di congestione sistemica, abbiamo adottato un sistema di machine-learning basato sul K-means clustering, agnostico per l'outcome. Questo sistema era programmato per identificare due popolazioni distinte sulla base della differente distribuzione spaziale delle variabili inserite. Abbiamo inserito nel sistema le variabili uniche e non ridondanti, ovvero: EHRMG, LVOT-VTI, TAPSE, PAPs, NT-proBNP e CRP. Non abbiamo inserito LVEF, BNP, SV, Troponina I in quanto o non significativamente associati all'outcome (LVEF, vedasi risultati delle curve ROC) o già rappresentate da altri marcatori (BNP e SV, già rappresentati dai più performanti NT-proBNP e LVOT-VTI) o incluse in score compositi (Troponina I, che è già contenuta nello score compositivo EHRMG). I risultati del K-Means Clustering sono evidenziati in Figura 5s. Si può evidenziare una buona differenziazione tra due sottopopolazioni di pazienti, topologicamente distanti tra loro, che possono in effetti rappresentare le due popolazioni di pazienti sopravvissuti e deceduti.

Figura 5s: K-Means Clustering



Cross-tabulando l'appartenenza ai Cluster generati automaticamente con la sopravvivenza ospedaliera, si è osservato come il Cluster 2 rappresentasse una popolazione con una maggiore aspettativa di sopravvivenza (82.4% di sopravvissuti), mentre il Cluster 1 un gruppo di pazienti con una maggior aspettativa di decesso intra-ospedaliero (73.3% di deceduti), nonostante la numerosità campionaria ristretta. La differenza di distribuzione del campione è risultata significativa al test del chi-quadro ($p < 0.001$), come mostrato in Tabella 4s.

Tabella 4s: cross-tabulazione tra pazienti sopravvissuti e pazienti deceduti a seconda del Cluster

	Sopravvissuti (N=200)	Deceduti (N=26)	Totale (N=226)	p
Clustering				< 0.001
N-Miss	92.0	11.0	103.0	
Cluster 2	89.0 (82.4%)	4.0 (26.7%)	93.0 (75.6%)	
Cluster 1	19.0 (17.6%)	11.0 (73.3%)	30.0 (24.4%)	

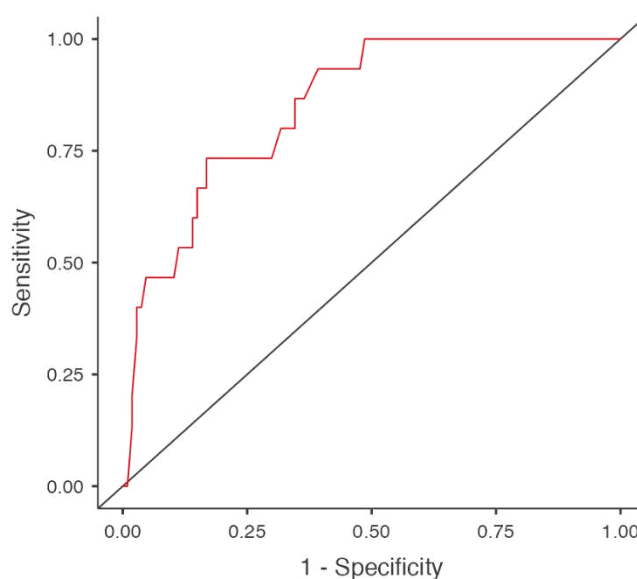
Analizzando l’impatto dei due cluster sulla sopravvivenza intraospedaliera del paziente mediante un modello di analisi binomiale logistica che considerava la mortalità intraospedaliera come variabile dipendente, il cluster come variabile indipendente, l’età ed il sesso come covariate, abbiamo osservato come il cluster “peggiore” (bassa TAPSE, elevata PAPs, basso LVOT-VTI, elevato NT-proBNP, elevata CRP, elevato EHMRG) l’appartenenza al cluster peggiore fosse associato ad un maggior rischio di mortalità intra-ospedaliera (OR: 12.39; 95%CI: 3.39-45.14; $p < 0.0001$), come mostrato in Tabella 5s. Il modello ottenuto raggiunge una elevata accuratezza nel predire l’outcome, con un’AUC pari ad 85.05%, una accuratezza (ACC) pari all’88%, come mostrato in Figura 6s.

Tabella 5s: Risultati dell’analisi binomiale logistica

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-6.0522	3.0102	-2.0105	0.0444	0.0024	0.0000	0.8588
Eta	0.0293	0.0358	0.8175	0.4137	1.0297	0.9599	1.1046
Sesso:							
M – F	0.9816	0.6812	1.4409	0.1496	2.6686	0.7021	10.1426
m – F	-14.4316	1455.3977	-0.0099	0.9921	0.0000	0.0000	Inf
Clustering:							
1 – 2	2.5167	0.6597	3.8148	1.36e-4	12.3882	3.3997	45.1412

Note. Estimates represent the log odds of "In-Hospital_Death = 1" vs. "In-Hospital_Death = 0"

Figura 6s: AUC (85.05%) del modello di regressione binomiale logistica contenente il cluster clinico/laboratoristico/strumentale ottenuto dal K-Mean Clustering



DISCUSSIONE

Nel presente studio abbiamo valutato il ruolo prognostico di una strategia integrata clinico-laboratoristica-strumentale basata sull'ecografia cardiotoracica point-of-care (PoCUS) in una coorte prospettica di pazienti con instabilizzazione dello scompenso cardiaco acuto (ADHF) afferenti al Pronto Soccorso. I principali risultati emersi possono essere sintetizzati in quattro osservazioni fondamentali: (i) l'esistenza, anche in assenza di shock cardiogeno manifesto, di un fenotipo caratterizzato da ridotta portata cardiaca "occulta"; (ii) il ruolo prognostico sinergico di indici di bassa portata, congestione e disfunzione ventricolare destra; (iii) la limitata capacità predittiva dei singoli biomarcatori e degli score convenzionali quando utilizzati isolatamente; (iv) il potenziale valore aggiunto di un modello ibrido, PoCUS-enhanced, ottenuto mediante approccio di machine learning non supervisionato.

Il fenotipo "low-flow" occulto nello scompenso cardiaco acuto: tradizionalmente, la valutazione iniziale del paziente con ADHF si basa prevalentemente sul riconoscimento clinico della congestione e sull'identificazione di condizioni a elevata instabilità emodinamica, quali shock cardiogeno, ipotensione o insufficienza respiratoria severa (McDonagh et al., 2021) Tuttavia, lo scompenso cardiaco acuto rappresenta una sindrome fisiopatologicamente eterogenea nella quale la

compromissione emodinamica può manifestarsi lungo un continuum più complesso rispetto alla semplice dicotomia “warm-wet” versus “cold-dry” descritta da Stevenson e collaboratori (Stevenson, 2005).

Uno dei risultati più rilevanti del nostro studio consiste nell’osservazione di un’elevata prevalenza di pazienti con ridotti valori di LVOT-VTI e stroke volume, nonostante l’assenza di criteri clinici di shock cardiogeno o basso output conclamato. Questo dato suggerisce l’esistenza di un sottogruppo di pazienti con uno stato di “occult low-flow”, caratterizzato da una ridotta gittata sistolica non immediatamente riconoscibile attraverso i parametri emodinamici convenzionali.

Il LVOT-VTI è oggi riconosciuto come uno dei marcatori ecocardiografici bedside più affidabili della performance sistolica globale e della portata cardiaca, risultando relativamente indipendente dalle sole variazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa sistemica (Narasimhan et al., 2016; Via et al., 2014). In terapia intensiva, medicina d’urgenza e cardiologia acuta, il suo impiego si è progressivamente consolidato quale surrogato dinamico della stroke distance e, indirettamente, dello stroke volume. I nostri risultati mostrano che valori ridotti di LVOT-VTI correlano significativamente con la mortalità intraospedaliera, BNP, frazione di eiezione ventricolare sinistra, TAPSE e collassabilità della vena cava inferiore, suggerendo che questo parametro rifletta simultaneamente alterazioni della funzione sistolica, congestione venosa sistemica e compromissione cardio-polmonare.

Tale osservazione appare coerente con la fisiopatologia dell’ADHF. In numerosi pazienti, infatti, la progressiva attivazione neuro-ormonale, l’aumento del post-carico ventricolare, la disfunzione ventricolare biventricolare e la congestione sistemica possono determinare una riduzione progressiva della gittata efficace prima ancora dell’insorgenza di ipotensione o di shock manifesto (Mebazaa et al., 2015). In questo contesto, la sola normalità del cardiac output medio o dell’indice cardiaco

potrebbe mascherare una ridotta efficienza emodinamica a livello individuale, mentre il LVOT-VTI potrebbe identificare precocemente un fenotipo a rischio maggiore.

Interazione tra congestione, bassa portata e funzione ventricolare destra: Lo scompenso cardiaco acuto non rappresenta esclusivamente una sindrome di congestione polmonare. Le moderne evidenze suggeriscono come l'interazione dinamica tra “forward failure” e “backward failure” costituisca il principale determinante della prognosi a breve termine (Boorsma et al., 2020). Nel nostro studio, i pazienti con mortalità intraospedaliera mostravano contemporaneamente indici di portata ridotti (LVOT-VTI e stroke volume), maggiore congestione neuro-ormonale (BNP, NT-proBNP), ipertensione polmonare più severa (PAPs elevate) e peggiore funzione ventricolare destra (TAPSE ridotta). Questo pattern suggerisce l'esistenza di un asse fisiopatologico integrato nel quale ridotta performance ventricolare sinistra, congestione venosa, incremento delle pressioni polmonari e disaccoppiamento ventricolo destro-arteria polmonare concorrono nel determinare l'outcome. Negli ultimi anni, il ruolo prognostico della funzione ventricolare destra nello scompenso cardiaco ha acquisito una crescente rilevanza. La disfunzione del ventricolo destro è stata associata, in modo indipendente, a mortalità, riospedalizzazione e peggioramento clinico sia nello scompenso cronico sia nelle sindromi acute (Guazzi et al., 2013; Haddad et al., 2008;) TAPSE e PAPs sono parametri facilmente ottenibili mediante ecocardiografia bedside e riflettono, rispettivamente, la contrattilità longitudinale del ventricolo destro e il carico emodinamico del circolo polmonare.

I nostri risultati confermano questa visione fisiopatologica. I pazienti deceduti presentavano TAPSE significativamente inferiore e PAPs significativamente superiore rispetto ai sopravvissuti, configurando un fenotipo compatibile con un disaccoppiamento ventricolo destro-circolo polmonare. In condizioni di ADHF, l'aumento cronico o subacuto delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro determina incremento della pressione atriale sinistra, congestione polmonare e aumento delle resistenze del circolo polmonare. Il ventricolo destro, sottoposto a incremento del post-carico, può progressivamente perdere la capacità di mantenere una adeguata funzione sistolica, favorendo

ulteriore riduzione della portata cardiaca e peggioramento della congestione sistemica (Gorter et al., 2018). Questo modello fisiopatologico potrebbe spiegare perché l'associazione di LVOT-VTI basso, TAPSE ridotta e PAPs elevata emerga nel nostro studio quale combinazione particolarmente sfavorevole dal punto di vista prognostico.

Biomarcatori, infiammazione sistemica e stratificazione del rischio: Coerentemente con la letteratura esistente, abbiamo osservato una significativa associazione tra mortalità intraospedaliera e biomarcatori consolidati quali BNP, NT-proBNP, troponina I e proteina C reattiva. I peptidi natriuretici rappresentano attualmente il gold standard laboratoristico nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dell'insufficienza cardiaca acuta (Januzzi et al., 2019; McDonagh et al., 2023). Nel nostro studio, NT-proBNP ha mostrato la migliore performance individuale all'analisi ROC. Tuttavia, anche il biomarcatore più performante ha raggiunto un'AUC moderata, insufficiente a garantire da solo una robusta discriminazione prognostica.

Tale osservazione è rilevante dal punto di vista clinico. L'ADHF è una sindrome multidimensionale nella quale nessun singolo pathway biologico — congestione, danno miocardico, infiammazione o alterazione emodinamica — è in grado di spiegare da solo la complessità prognostica del paziente. Particolarmente interessante appare l'associazione osservata tra mortalità e proteina C reattiva. Negli ultimi anni è emersa una crescente consapevolezza del ruolo dell'infiammazione sistemica nello scompenso cardiaco, sia cronico sia acuto. L'attivazione di pathways immuno-infiammatori, stress ossidativo, disfunzione endoteliale e attivazione neuro-ormonale contribuisce al rimodellamento cardiaco, alla disfunzione multiorgano e alla progressione clinica dello scompenso (Mann, 2015; Van Linthout & Tschöpe, 2017)

Nel nostro campione, i pazienti con prognosi peggiore mostravano livelli significativamente più elevati di CRP, suggerendo che l'infiammazione possa costituire non soltanto un epifenomeno della severità clinica, ma un vero modulatore del rischio. Analogamente, l'associazione tra mortalità e

troponina I conferma il ruolo del danno miocardico subclinico quale indicatore di stress biomeccanico, ischemia relativa o sofferenza cardiomiocitaria nell'ADHF.

Limiti degli score tradizionali e valore aggiunto della valutazione PoCUS: Lo score EHMARG rappresenta uno dei modelli prognostici più validati nella gestione del paziente con insufficienza cardiaca acuta in ambiente di emergenza, dimostrando buona capacità di predire mortalità precoce e supportare decisioni di dimissione o ricovero (Lee et al., 2012). Nel nostro studio, EHMARG si associava significativamente alla mortalità intraospedaliera; tuttavia, la sua accuratezza risultava inferiore rispetto alle coorti originali. Tale discrepanza può essere spiegata da diverse ragioni metodologiche. Innanzitutto, il nostro outcome era rappresentato dalla mortalità intraospedaliera e non dalla mortalità a 7 giorni, endpoint originariamente utilizzato per lo sviluppo dello score. Inoltre, il setting di arruolamento — un DEA di II livello — ha verosimilmente selezionato una popolazione clinicamente più severa e maggiormente centralizzata.

Questi dati supportano un concetto sempre più discusso nella letteratura contemporanea: gli score clinici basati prevalentemente su dati demografici, vitali e laboratoristici potrebbero beneficiare dell'integrazione di parametri fisiopatologici bedside ottenuti mediante ecografia point-of-care (Platz et al., 2017). Negli ultimi anni, la PoCUS cardiotoracica si è progressivamente affermata come estensione dell'esame obiettivo nel paziente con insufficienza cardiaca acuta. L'associazione tra lung ultrasound, ecocardiografia focalizzata e valutazione venosa sistemica consente infatti una fenotipizzazione emodinamica più completa rispetto ai soli parametri clinici tradizionali (Ruiz-Fuentes et al., 2026).

Nel nostro studio, tutti i pazienti presentavano un pattern ecografico B compatibile con congestione polmonare, a conferma della robustezza diagnostica dell'approccio integrato. Tuttavia, è stata la valutazione emodinamica cardiaca — e non la sola presenza di linee B — a discriminare maggiormente il rischio prognostico, sottolineando come la congestione debba essere interpretata nel

contesto della funzione di pompa, del coupling ventricolare destro e dello stato infiammatorio sistemico (Metra et al., 2007).

Machine learning, clustering fenotipico e medicina di precisione nello scompenso cardiaco: Uno degli aspetti maggiormente innovativi del presente lavoro riguarda l'utilizzo di un approccio di machine learning non supervisionato mediante K-means clustering per identificare fenotipi prognostici emergenti indipendentemente dall'outcome. La crescente applicazione di tecniche di machine learning nello scompenso cardiaco nasce dalla consapevolezza che questa sindrome non rappresenta una entità biologicamente uniforme, bensì un insieme eterogeneo di fenotipi clinici caratterizzati da differenti profili emodinamici, metabolici e infiammatori (Averbuch et al., 2022).

Integrando EHMARG, LVOT-VTI, TAPSE, PAPs, NT-proBNP e CRP, il nostro algoritmo ha identificato due cluster topologicamente distinti. Il cluster caratterizzato da ridotta portata, disfunzione ventricolare destra, maggiore congestione e più elevata infiammazione risultava associato a un incremento marcato del rischio di mortalità intraospedaliera, mantenendo significatività anche dopo aggiustamento per età e sesso. L'elevata accuratezza del modello ottenuto (AUC 85%) suggerisce che una stratificazione multimodale, fisiopatologicamente guidata, possa superare i limiti dei singoli biomarcatori o degli score tradizionali. In prospettiva, tali approcci potrebbero favorire lo sviluppo di modelli decisionali bedside più aderenti ai principi della medicina di precisione in area critica cardiovascolare.

Limiti dello studio

Il presente studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, il disegno monocentrico e la numerosità relativamente contenuta del campione limitano la generalizzabilità dei risultati. In secondo luogo, l'esclusione dei pazienti con shock cardiogeno, CHAMPIT e de novo AHF riduce l'eterogeneità clinica della popolazione studiata. Inoltre, alcuni parametri ecocardiografici e laboratoristici presentavano dati mancanti, potenzialmente influenzando la robustezza delle analisi. L'utilizzo del

K-means clustering, pur rappresentando un approccio innovativo, necessita di validazione esterna in coorti indipendenti prima di poter essere applicato alla pratica clinica routinaria. Infine, la natura osservazionale dello studio non consente di inferire relazioni causali tra i fenotipi identificati e gli outcome osservati.

Nonostante tali limiti, la raccolta prospettica dei dati, l'approccio multimodale bedside e l'integrazione di parametri clinici, biologici ed ecografici rappresentano punti di forza rilevanti della presente tesi.

CONCLUSIONI

Nel presente studio, condotto in una coorte prospettica di pazienti con instabilizzazione dello scompenso cardiaco acuto valutati in Pronto Soccorso, abbiamo dimostrato che la stratificazione prognostica precoce può beneficiare in modo significativo di un approccio integrato clinico-laboratoristico-strumentale basato sull'impiego della PoCUS cardiotoracica bedside. I nostri risultati suggeriscono che, anche in assenza di shock cardiogeno manifesto, esista un fenotipo di ADHF caratterizzato da una ridotta portata cardiaca "occulta", identificabile mediante parametri ecocardiografici semplici e rapidamente ottenibili, quali LVOT-VTI e stroke volume. Tale fenotipo appare strettamente associato a una maggiore severità clinica, a un'aumentata congestione neuro-ormonale, a una disfunzione ventricolare destra e a un peggior outcome intraospedaliero.

L'associazione osservata tra indici di portata ridotti, compromissione dell'asse ventricolo destro-circolo polmonare (TAPSE/PAPs) e biomarcatori elevati di congestione, infiammazione e danno miocardico supporta una visione multidimensionale dello scompenso cardiaco acuto, nella quale la prognosi non dipende da un singolo pathway fisiopatologico, ma dall'interazione dinamica tra alterazioni emodinamiche, neuro-ormonali e infiammatorie (Boorsma et al., 2020; McDonagh et al., 2023).

In questo contesto, i singoli biomarcatori e gli score prognostici convenzionali, pur mantenendo un valore clinico significativo, mostrano limiti intrinseci quando utilizzati isolatamente. L'integrazione

di parametri ecografici bedside all'interno di modelli multimodali potrebbe pertanto rappresentare un'evoluzione naturale della stratificazione del rischio nel paziente con ADHF. L'utilizzo di un approccio di machine learning non supervisionato ha consentito di identificare un cluster clinico-emodinamico ad alto rischio, caratterizzato da bassa portata, maggiore congestione, disfunzione ventricolare destra e aumentata attivazione infiammatoria, associato ad elevata mortalità intraospedaliera e a una performance prognostica superiore rispetto ai singoli marcatori tradizionali. Sebbene tali risultati richiedano conferma in studi multicentrici e coorti indipendenti, essi supportano il potenziale ruolo della fenotipizzazione emodinamica PoCUS-enhanced e dei modelli data-driven nella medicina d'urgenza cardiovascolare contemporanea. In prospettiva, strategie di valutazione integrate, rapide e fisiopatologicamente orientate potrebbero contribuire a migliorare la precisione diagnostica, la stratificazione del rischio e la personalizzazione delle decisioni terapeutiche nei pazienti con scompenso cardiaco acuto.

BIBLIOGRAFIA

- Abdelrahman, M., Subzposh, F. A., Beer, D., Durr, B., Naperkowski, A., Sun, H., Oren, J. W., Dandamudi, G., & Vijayaraman, P. (2018). Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(20), 2319–2330. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048>
- Adler, Y., Charron, P., Imazio, M., Badano, L., Barón-Esquivias, G., Bogaert, J., Brucato, A., Gueret, P., Klingel, K., Lionis, C., Maisch, B., Mayosi, B., Pavie, A., Ristić, A. D., Tenas, M. S., Seferovic, P., Swedberg, K., Tomkowski, W., Achenbach, S., ... Windecker, S. (2015). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. In *European Heart Journal* (Vol. 36, Number 42, pp. 2921–2964). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>
- Arrigo, M., Gayat, E., Parenica, J., Ishihara, S., Zhang, J., Choi, D. J., Park, J. J., Alhabib, K. F., Sato, N., Miro, O., Maggioni, A. P., Zhang, Y., Spinar, J., Cohen-Solal, A., Iwashyna, T. J., & Mebazaa, A. (2017). Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *European Journal of Heart Failure*, 19(2), 201–208. <https://doi.org/10.1002/ejhf.682>
- Averbuch, T., Sullivan, K., Sauer, A., Mamas, M. A., Voors, A. A., Gale, C. P., Metra, M., Ravindra, N., & Van Spall, H. G. C. (2022). Applications of artificial intelligence and machine learning in heart failure. *European Heart Journal - Digital Health*, 3(2), 311–322. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztac025>
- Bayramoglu, B., Kaftanci, I., Tayfur, I., Saglam, S., Guven, R., Altug, E., & Avci, A. (2025). The role of the EHMRG score in patients with decompensated heart failure in the emergency department. *Medicine (United States)*, 104(34), e44027. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000044027>

- Becher, P. M., Lindberg, F., Benson, L., Hage, C., Dahlström, U., Rosenkranz, S., Cosentino, F., Rosano, G. M. C., Blankenberg, S., Kirchhof, P., Braunschweig, F., Lund, L. H., & Savarese, G. (2025). Phenotyping patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *ESC Heart Failure*, 12(2), 900–911. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15127>
- Berbenetz, N., Wang, Y., Brown, J., Godfrey, C., Ahmad, M., Vital, F. M., Lambiase, P., Banerjee, A., Bakhai, A., & Chong, M. (2019). Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Number 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005351.pub4>
- Biffl, W. L., Fawley, J. A., & Mohan, R. C. (2024). Diagnosis and management of blunt cardiac injury: What you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 96(5), 685–693. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004216>
- Bo, X., Zhang, Y., Liu, Y., Kharbuja, N., & Chen, L. (2023). Performance of the heart failure risk scores in predicting 1 year mortality and short-term readmission of patients. *ESC Heart Failure*, 10(1), 502–517. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14208>
- Boorsma, E. M., ter Maaten, J. M., Damman, K., Dinh, W., Gustafsson, F., Goldsmith, S., Burkhoff, D., Zannad, F., Udelson, J. E., & Voors, A. A. (2020). Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*, 17(10), 641–655. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0379-7>
- Braunwald, E. (2013). Chronic heart failure: A look through the rear view mirror. In *European Heart Journal* (Vol. 34, Number 19, pp. 1391–1392). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs363>
- Çakmak, E. Ö., Bayam, E., Alizade, E., Kahyaoğlu, M., Çelik, M., Uysal, S., İzgi, İ. A., & Kıрма, C. (2021). Inferior Vena Cava Collapsibility Index in Severe Acute Decompensated Heart Failure as Predictor of In-Hospital Mortality. *Koşuyolu Heart Journal*, 24(1), 38–44. <https://doi.org/10.51645/khj.2021.25>
- Chen, C., Zhao, J., Xue, R., Liu, X., Zhu, W., & Ye, M. (2022). Prognostic significance of resting cardiac power to left ventricular mass and E/e' ratio in heart failure with preserved ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.961837>
- Conrad, N., Judge, A., Tran, J., Mohseni, H., Hedgecott, D., Crespillo, A. P., Allison, M., Hemingway, H., Cleland, J. G., McMurray, J. J. V., & Rahimi, K. (2018). Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*, 391(10120), 572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
- Dubón-Peralta, E. E., Lorenzo-Villalba, N., García-Klepzig, J. L., Andrès, E., & Méndez-Bailon, M. (2022). Prognostic value of B lines detected with lung ultrasound in acute heart failure. A systematic review. In *Journal of Clinical Ultrasound* (Vol. 50, Number 2, pp. 273–283). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jcu.23080>
- Ebong, I. A., Gill, A., Appiah, D., & Mauricio, R. (2025). Sex differences in the presentation, pathophysiology, and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 30, Number 5, pp. 1045–1059). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10741-025-10528-9>
- Eng-Frost, J., Medan, K., Juneja, N., Ravikulan, R., George, K., Joseph, M., & De Pasquale, C. (n.d.). *Association between left ventricular outflow tract velocity time integral, ejection fraction, clinical characteristics, and mortality in an undifferentiated cohort of hospitalised patients*.
- Eng-Frost, J., Ravikulan, R., Juneja, N., Madan, K., Lehman, S., Joseph, M., & De Pasquale, C. G. (2025). Incremental Prognostic Value of Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral (LVOT VTI) Beyond Ejection Fraction in a Large Cohort of Hospitalized Patients. *Echocardiography*, 42(11). <https://doi.org/10.1111/echo.70356>
- Eurlings, L. W., Januzzi, J. L., & Pinto, Y. M. (2006). Is acute heart failure a highly prevalent orphan disease? In *European Heart Journal* (Vol. 27, Number 22, pp. 2619–2620). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl332>

- Falsetti, L., Zacccone, V., Guerrieri, E., Perrotta, G., Diblasi, I., Giuliani, L., Palma, L. E. G., Viticchi, G., Fioranelli, A., Moroncini, G., Pansoni, A., Luccarini, M., Martino, M., Scalpelli, C., Burattini, M., & Tarquinio, N. (2022). Implementation of EHMRG Risk Model in an Italian Population of Elderly Patients with Acute Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/jcm11112982>
- Falsetti, L., Zacccone, V., Viticchi, G., Fioranelli, A., Diblasi, I., Guerrieri, E., Ferrini, C., Scarponi, M., Giuliani, L., Scalpelli, C., Martino, M., Pansoni, A., Luccarini, M., Burattini, M., Moroncini, G., & Tarquinio, N. (2022). Improving the EHMRG Prognostic Evaluation of Acute Heart Failure with TAPSE/PASp: A Sequential Approach. *Diagnostics*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020478>
- Fauvel, C., Dillinger, J. G., Rossanaly Vasram, R., Bouleti, C., Logeart, D., Roubille, F., Meune, C., Ohlmann, P., Bonnefoy-Coudraz, E., Albert, F., Attou, S., Boukhris, M., Pommier, T., Merat, B., Noirclerc, N., Bouali, N., Aghezzaf, S., Schurtz, G., Mansencal, N., ... Pezel, T. (2024). In-hospital prognostic value of TAPSE/sPAP in patients hospitalized for acute heart failure. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 25(8), 1099–1108. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae059>
- Felker, G. M., Anstrom, K. J., Adams, K. F., Ezekowitz, J. A., Fiuzat, M., Houston-Miller, N., Januzzi, J. L., Mark, D. B., Piña, I. L., Passmore, G., Whellan, D. J., Yang, H., Cooper, L. S., Leifer, E. S., Desvigne-Nickens, P., & O'Connor, C. M. (2017). Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(8), 713–720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
- Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., Redfield, M. M., Stevenson, L. W., Goldsmith, S. R., LeWinter, M. M., Deswal, A., Rouleau, J. L., Ofili, E. O., Anstrom, K. J., Hernandez, A. F., McNulty, S. E., Velazquez, E. J., Kfoury, A. G., Chen, H. H., Givertz, M. M., Semigran, M. J., Bart, B. A., ... O'Connor, C. M. (2011). Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 364(9), 797–805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
- Field, M. E., Solomon, S. D., Lewis, E. F., Kramer, D. B., Baughman, K. L., Stevenson, L. W., & Tedrow, U. B. (2006). Right Ventricular Dysfunction and Adverse Outcome in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 12(8), 616–620. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.06.472>
- Fincke, R., Hochman, J. S., Lowe, A. M., Menon, V., Slater, J. N., Webb, J. G., Lejemtel, T. H., & Cotter, G. (2004). Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(2), 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>
- Garan, A. R., Kanwar, M., Thayer, K. L., Whitehead, E., Zweck, E., Hernandez-Montfort, J., Mahr, C., Haywood, J. L., Harwani, N. M., Wencker, D., Sinha, S. S., Vorovich, E., Abraham, J., O'Neill, W., Burkhoff, D., & Kapur, N. K. (2020). Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality. *JACC: Heart Failure*, 8(11), 903–913. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>
- Gerber, Y., Weston, S. A., Redfield, M. M., Chamberlain, A. M., Manemann, S. M., Jiang, R., Killian, J. M., & Roger, V. L. (2015). A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*, 175(6), 996. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
- Glikson, M., Nielsen, J. C., Leclercq, C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., Barrabés, J. A., Boriani, G., Braunschweig, F., Brignole, M., Burri, H., Coats, A. J. S., Deharo, J. C., Delgado, V., Diller, G. P., Israel, C. W., Keren, A., Knops, R. E., ... Chow, A. W. C. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Number 35, pp. 3427–3520). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>

- Gorennek, B., Wijnmaalen, A. P., Goette, A., Mert, G. O., Porter, B., Gustafsson, F., Dan, G. A., Ector, J., Stuehlinger, M., Spartalis, M., Gosau, N., Amir, O., & Chioncel, O. (2024). Ventricular arrhythmias in acute heart failure: A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care, the European Heart Rhythm Association, and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Europace*, 26(10). <https://doi.org/10.1093/europace/euae235>
- Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., Bauersachs, J., Borlaug, B. A., Celutkienė, J., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Guazzi, M., Harjola, V. P., Heymans, S., Hill, L., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lund, L. H., Lyon, A. R., Mebazaa, A., Mueller, C., Paulus, W. J., Pieske, B., ... de Boer, R. A. (2018). Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 20(1), 16–37. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1029>
- Gray, A. J., Goodacre, S., Newby, D. E., Masson, M. A., Sampson, F., Dixon, S., Crane, S., Elliott, M., & Nicholl, J. (2009). A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: The 3CPO trial. In *Health Technology Assessment* (Vol. 13, Number 33). <https://doi.org/10.3310/hta13330>
- Guazzi, M., Bandera, F., Pelissero, G., Castelveccchio, S., Menicanti, L., Ghio, S., Temporelli, P. L., & Arena, R. (2013a). Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(9), H1373–H1381. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>
- Guazzi, M., Bandera, F., Pelissero, G., Castelveccchio, S., Menicanti, L., Ghio, S., Temporelli, P. L., & Arena, R. (2013b). Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 305, 1373–1381. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>.-Echo
- Haddad, F., Doyle, R., Murphy, D. J., & Hunt, S. A. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. In *Circulation* (Vol. 117, Number 13, pp. 1717–1731). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>
- Harjola, V. P., Lassus, J., Sionis, A., Køber, L., Tarvasmäki, T., Spinar, J., Parissis, J., Banaszewski, M., Silva-Cardoso, J., Carubelli, V., Di Somma, S., Tolppanen, H., Zeymer, U., Thiele, H., Nieminen, M. S., & Mebazaa, A. (2015). Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 17(5), 501–509. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.260>
- Harrington, J., Jones, W. S., Udell, J. A., Hannan, K., Bhatt, D. L., Anker, S. D., Petrie, M. C., Vedin, O., Butler, J., & Hernandez, A. F. (2022). Acute Decompensated Heart Failure in the Setting of Acute Coronary Syndrome. In *JACC: Heart Failure* (Vol. 10, Number 6, pp. 404–414). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.008>
- Haynes, N., & Spatz, E. S. (2025). The invisible costs of heart failure: a societal toll. In *European Heart Journal* (Vol. 46, Number 31, pp. 3079–3081). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf223>
- Januzzi, J. L., Ahmad, T., Mulder, H., Coles, A., Anstrom, K. J., Adams, K. F., Ezekowitz, J. A., Fiuzat, M., Houston-Miller, N., Mark, D. B., Piña, I. L., Passmore, G., Whellan, D. J., Cooper, L. S., Leifer, E. S., Desvigne-Nickens, P., Felker, G. M., & O'Connor, C. M. (2019). Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(9), 1205–1217. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.055>

- Jobs, A., Brünjes, K., Katalinic, A., Babaev, V., Desch, S., Reppel, M., & Thiele, H. (2017). Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart and Vessels*, 32(7), 856–864. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-0944-0>
- Kapeliou, C. J., Laroche, C., Crespo-Leiro, M. G., Anker, S. D., Coats, A. J. S., Díaz-Molina, B., Filippatos, G. S., Lainscak, M., Maggioni, A. P., McDonagh, T., Mebazaa, A., Metra, M., Moura, B., Mullens, W., Piepoli, M. F., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Seferovic, P. M., Lund, L. H., ... Gunes, H. (2020). Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1424–1437. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1796>
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Bueno, H., Galié, N., Gibbs, J. S. R., Agno, W., Agewall, S., Almeida, A. G., Andreotti, F., Barbato, E., Baumbach, A., Beygui, F., Carlsen, J., De Carlo, M., Delcroix, M., Subias, P. E., Gaine, S., Goldhaber, S. Z., Gopalan, D., ... Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). In *European Heart Journal* (Vol. 41, Number 4, pp. 543–603). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Lee, D. S., Lee, J. S., Schull, M. J., Borgundvaag, B., Edmonds, M. L., Ivankovic, M., McLeod, S. L., Dreyer, J. F., Sabbah, S., Levy, P. D., O'Neill, T., Chong, A., Stukel, T. A., Austin, P. C., & Tu, J. V. (2019). Prospective Validation of the Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade for Acute Heart Failure: The ACUTE Study. *Circulation*, 139(9), 1146–1156. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035509>
- Lee, D. S., Stitt, ; Audra, Austin, P. C., Stukel, T. A., Schull, M. J., Chong, A., Newton, G. E., Lee, J. S., & Tu, J. V. (2012). *Prediction of Heart Failure Mortality in Emergent Care A Cohort Study*. www.annals.org
- Levy, T. R. A. P., & Editors, S. (2021). Blood Pressure Reduction in Hypertensive Acute Heart Failure. *HYPERTENSION AND EMERGENCY MEDICINE*. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01127-8/Published>
- Long, B., Keim, S. M., Gottlieb, M., & Collins, S. P. (2023). What are the Data for Current Prognostic Tools Used to Determine the Risk of Short-Term Adverse Events in Patients with Acute Heart Failure? *Journal of Emergency Medicine*, 65(6), e600–e613. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.05.026>
- Luk, A., Teijeiro-Paradis, R., Kochan, A., Billia, F., Douflé, G., Magder, S., Mendelson, A. A., McGuinty, C., & Granton, J. (2025). The Etiology and Management of Critical Acute Right Heart Failure. In *Canadian Journal of Cardiology* (Vol. 41, Number 6, pp. 1096–1110). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2025.02.006>
- Lund, L. H., Crespo-Leiro, M. G., Laroche, C., Zaliaduonyte, D., Saad, A. M., Fonseca, C., Čelutkienė, J., Zdravkovic, M., Bielecka-Dabrowa, A. M., Agostoni, P., Xuereb, R. G., Neronova, K. V., Lelonek, M., Cavusoglu, Y., Gellen, B., Abdelhamid, M., Hammoudi, N., Anker, S. D., Chioncel, O., ... Maggioni, A. P. (2024). Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction – the ESC EORP Heart Failure III Registry. *European Journal of Heart Failure*, 26(12), 2487–2501. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3445>
- Madaudo, C., Ibrahim, W., Noakes, D., Bromage, D., Sinagra, G., McDonagh, T., & Cannata, A. (2025). The changing landscape of heart failure: translating management into the modern era. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106633>
- Maggioni, A. P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Leiro, M. C., Drozd, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., Urso, R., Metra, M., Parissis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, A. A., Nielsen, O. W., Zannad, F., ... Asserlund, B. (2013). EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up

- results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, 15(7), 808–817. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
- Malgie, J., Wilde, M. I., Brunner-La Rocca, H. P., Emans, M. E., De Boer, G. A., Siegers, C. E. P., Van Stipdonk, A. M. W., Wardeh, A. J., Schaap, J., Sanders-Van Wijk, S., Van Den Heuvel, M., Wierda, E., De Boer, R. A., Koudstaal, S., & Brugs, J. J. (2025). Newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: timing, sequencing, and titration of guideline-recommended medical therapy. *European Heart Journal*, 46(25), 2394–2405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf244>
- Malgie, J., Wilde, M. I., Clephas, P. R. D., Emans, M. E., Koudstaal, S., Schaap, J., Mosterd, A., van Ramshorst, J., Wardeh, A. J., van Wijk, S., van den Heuvel, M., Wierda, E., Borleffs, C. J. W., Saraber, C., Beeres, S. L. M. A., van Kimmenade, R., Jansen Klomp, W., Denham, R., da Fonseca, C. A., ... Brugs, J. J. (2024). Contemporary guideline-directed medical therapy in de novo, chronic, and worsening heart failure patients: First data from the TITRATE-HF study. *European Journal of Heart Failure*, 26(7), 1549–1560. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3267>
- Mann, D. L. (2015). Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. In *Circulation Research* (Vol. 116, Number 7, pp. 1254–1268). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302317>
- Marini et Al. (2017). *Shock cardiogeno: dalla diagnosi precoce al monitoraggio multiparametrico*.
- Martindale, J. L. (2016). Resolution of sonographic B-lines as a measure of pulmonary decongestion in acute heart failure. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(6), 1129–1132. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.043>
- Matter, M. A., Shamshiev, M., Laumer, F., Rubi, L., Rossi, V. A., Naegele, M. P., Reiner, M., Baumgartner, P., Frenk, A., Mach, F., Mueller, C., Tanner, F. C., Ruschitzka, F., Buhmann, J. M., & Matter, C. M. (n.d.). *Heart Failure-Chronic Heart Failure, Diagnostic Methods, Imaging*.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gardner, R. S., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... Koskinas, K. C. (2021a). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Number 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gardner, R. S., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... Koskinas, K. C. (2021b). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Number 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... Zeppenfeld, K. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 44(37), 3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Mebazaa, A., Birhan Yilmaz, M., Levy, P., Ponikowski, P., Peacock, W. F., Laribi, S., Ristic, A. D., Lambrinou, E., Masip, J., Riley, J. P., McDonagh, T., Mueller, C., Defilippi, C., Harjola, V.-P., Thiele, H., Piepoli, M. F., Metra, M., Maggioni, A., McMurray, J. J. V., ... Filippatos, G. (2015). CURRENT OPINION Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure-short version. *European Heart Journal*, 36, 1958–1966. <https://doi.org/10.1002/ejhf.289/full>

- Mebazaa, A., Yilmaz, M. B., Levy, P., Ponikowski, P., Peacock, W. F., Laribi, S., Ristic, A. D., Lambrinou, E., Masip, J., Riley, J. P., McDonagh, T., Mueller, C., deFilippi, C., Harjola, V. - P., Thiele, H., Piepoli, M. F., Metra, M., Maggioni, A., McMurray, J., ... Filippatos, G. (2015). Recommendations on Pre-Hospital & Early Hospital Management of Acute Heart Failure: A Consensus Paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *European Journal of Heart Failure*, 17(6), 544–558. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.289>
- Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., Specchia, C., Brentana, L., Rocca, P., Fracassi, F., Bordonali, T., Milani, P., Danesi, R., Verzura, G., Chiari, E., & Dei Cas, L. (2007). The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *European Journal of Heart Failure*, 9(8), 776–786. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.05.007>
- Meyer, S., Brouwers, F. P., Voors, A. A., Hillege, H. L., de Boer, R. A., Gansevoort, R. T., van der Harst, P., Rienstra, M., van Gelder, I. C., van Veldhuisen, D. J., van Gilst, W. H., & van der Meer, P. (2015). Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Research in Cardiology*, 104(4), 342–350. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0788-x>
- Minami, Y., Kajimoto, K., Sato, N., Hagiwara, N., & Takano, T. (2016). C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, qcw054. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw054>
- Miro, J. M., & Ambrosioni, J. (2019). Infective endocarditis: An ongoing global challenge. In *European Heart Journal* (Vol. 40, Number 39, pp. 3233–3236). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz694>
- Motiejunaite, J., Akiyama, E., Cohen-Solal, A., Maggioni, A. Pietro, Mueller, C., Choi, D. J., Kavaliuniene, A., Celutkiene, J., Parenica, J., Lassus, J., Kajimoto, K., Sato, N., Miró, Ò., Peacock, W. F., Matsue, Y., Voors, A. A., Lam, C. S. P., Ezekowitz, J. A., Ahmed, A., ... Mebazaa, A. (2020). The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *European Heart Journal*, 41(13), 1357–1364. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa071>
- Naidu, S. S., Baran, D. A., Jentzer, J. C., Hollenberg, S. M., van Diepen, S., Basir, M. B., Grines, C. L., Diercks, D. B., Hall, S., Kapur, N. K., Kent, W., Rao, S. V., Samsky, M. D., Thiele, H., Truesdell, A. G., & Henry, T. D. (2022). SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(9), 933–946. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>
- Narasimhan, M., Koenig, S. J., & Mayo, P. H. (2016). A Whole-Body Approach to Point of Care Ultrasound. *Chest*, 150(4), 772–776. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.040>
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). Euroscore II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), 734–745. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
- Omote, K., Nagai, T., Iwano, H., Tsujinaga, S., Kamiya, K., Aikawa, T., Konishi, T., Sato, T., Kato, Y., Komoriyama, H., Kobayashi, Y., Yamamoto, K., Yoshikawa, T., Saito, Y., & Anzai, T. (2020a). Left ventricular outflow tract velocity time integral in hospitalized heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 7(1), 167–175. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12541>
- Omote, K., Nagai, T., Iwano, H., Tsujinaga, S., Kamiya, K., Aikawa, T., Konishi, T., Sato, T., Kato, Y., Komoriyama, H., Kobayashi, Y., Yamamoto, K., Yoshikawa, T., Saito, Y., & Anzai, T. (2020b). Left ventricular outflow tract velocity time integral in hospitalized heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 7(1), 167–175. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12541>

- Palazzuoli, A., Ruocco, G., Beltrami, M., Nuti, R., & Cleland, J. G. (2018). Combined use of lung ultrasound, B-type natriuretic peptide, and echocardiography for outcome prediction in patients with acute HFrEF and HFpEF. *Clinical Research in Cardiology*, 107(7), 586–596. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1221-7>
- Pang, P. S., Russell, F. M., Ehrman, R., Ferre, R., Gargani, L., Levy, P. D., Noble, V., Lane, K. A., Li, X., & Collins, S. P. (2021). Lung Ultrasound–Guided Emergency Department Management of Acute Heart Failure (BLUSHED-AHF): A Randomized Controlled Pilot Trial. *JACC: Heart Failure*, 9(9), 638–648. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.05.008>
- Pivetta, E., Goffi, A., Nazerian, P., Castagno, D., Tozzetti, C., Tizzani, P., Tizzani, M., Porrino, G., Ferreri, E., Busso, V., Morello, F., Paglieri, C., Masoero, M., Cassine, E., Bovaro, F., Grifoni, S., Maule, M. M., Lupia, E., Paolo, B., ... Gabriele, V. (2019). Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 754–766. <https://doi.org/10.1002/ehf.1379>
- Platz, E., Merz, A. A., Jhund, P. S., Vazir, A., Campbell, R., & McMurray, J. J. (2017). Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 19(9), 1154–1163. <https://doi.org/10.1002/ehf.839>
- Ristić, A. D., Imazio, M., Adler, Y., Anastasakis, A., Badano, L. P., Brucato, A., Caforio, A. L. P., Dubourg, O., Elliott, P., Gimeno, J., Helio, T., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., Mayosi, B., Mogensen, J., Pinto, Y., Seggewiss, H., Seferović, P. M., ... Charron, P. (2014). Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. In *European Heart Journal* (Vol. 35, Number 34, pp. 2279–2284). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu217>
- Roalfe, A. K., Taylor, C. J., & Hobbs, F. D. R. (2023). Long term changes in health-related quality of life for people with heart failure: the ECHOES study. *ESC Heart Failure*, 10(1), 211–222. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14182>
- Rosano, G. M. C., Seferovic, P., Savarese, G., Spoletini, I., Lopatin, Y., Gustafsson, F., Bayes-Genis, A., Jaarsma, T., Abdelhamid, M., Miqueo, A. G., Piepoli, M., Tocchetti, C. G., Ristić, A. D., Jankowska, E., Moura, B., Hill, L., Filippatos, G., Metra, M., Milicic, D., ... Coats, A. J. S. (2022). Impact Analysis of Heart Failure Across European Countries: An ESC-HFA Position Paper. *ESC Heart Failure*, 9(5), 2767–2778. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14076>
- Rossello, X., Bueno, H., Gil, V., Jacob, J., Javier Martín-Sánchez, F., Llorens, P., Herrero Puente, P., Alquézar-Arbé, A., Raposeiras-Roubín, S., López-Díez, M. P., Pocock, S., & Miró, Ò. (2021). MEESSI-AHF risk score performance to predict multiple post-index event and post-discharge short-term outcomes. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 10(2), 142–152. <https://doi.org/10.1177/2048872620934318>
- Ruiz-Fuentes, O. I., Barron-Martinez, A., Gonzalez-Macedo, E., Viana-Rojas, J. A., Sierra-Gonzalez de Cossio, A., Gopar-Nieto, R., Arias-Mendoza, M. A., Sierra-Lara Martinez, J. D., Ortega-Hernández, J. A., & Araiza-Garaygordobil, D. (2026). Integrated ultrasound haemodynamic profiling (VTI–VExUS) for risk stratification in acute heart failure. *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice*, 4(1). <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qqag012>
- Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M. C., & Coats, A. J. S. (2022). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. In *Cardiovascular Research* (Vol. 118, Number 17, pp. 3272–3287). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Savarese, G., Stolfo, D., Sinagra, G., & Lund, L. H. (2022). Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 19, Number 2, pp. 100–116). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>

- Seferović, P. M., Vardas, P., Jankowska, E. A., Maggioni, A. P., Timmis, A., Milinković, I., Polovina, M., Gale, C. P., Lund, L. H., Lopatin, Y., Lainscak, M., Savarese, G., Huculeci, R., Kazakiewicz, D., Coats, A. J. S., Berger, R., Jahangirov, T., Kurlianskaya, A., Troisfontaines, P., ... Voronkov, L. (2021). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*, 23(6), 906–914. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2143>
- Severino, P., D'Amato, A., Myftari, V., Prosperi, S., Mariani, M. V., Colombo, L., Germanò, R., Marek-Iannucci, S., Cestiè, C., Ferranti, F., Segato, C., Aulicino, M., Filomena, D., Manzi, G., Pierucci, N., Di Pietro, G., Birtolo, L. I., Papa, S., Ciciarello, F., ... Vizza, C. D. (2025). Early in-hospital use of SGLT2i in heart failure patients with ischemic etiology. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s10557-025-07714-0>
- Shah, S. J., Katz, D. H., Selvaraj, S., Burke, M. A., Yancy, C. W., Gheorghiade, M., Bonow, R. O., Huang, C.-C., & Deo, R. C. (2015). Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 131(3), 269–279. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637>
- Silvers, S. M., Gemme, S. R., Hickey, S., Mattu, A., Haukoos, J. S., Diercks, D. B., Wolf, S. J., Wolf, S. J., Diercks, D. B., Byyny, R., Carpenter, C. R., Gemme, S. R., Gerardo, C. J., Godwin, S. A., Hahn, S. A., Hatten, B. W., Haukoos, J. S., Kaji, A., Kwok, H., ... Silvers, S. M. (2022). Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Heart Failure Syndromes. *Annals of Emergency Medicine*, 80(4), e31–e59. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2022.05.027>
- Stevenson, L. W. (2005). Design of therapy for advanced heart failure. In *European Journal of Heart Failure* (Vol. 7, Number 3 SPEC. ISS., pp. 323–331). <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.004>
- Stiell, I. G., Perry, J. J., Clement, C. M., Brison, R. J., Rowe, B. H., Aaron, S. D., McRae, A. D., Borgundvaag, B., Calder, L. A., Forster, A. J., & Wells, G. A. (2017). Prospective and Explicit Clinical Validation of the Ottawa Heart Failure Risk Scale, With and Without Use of Quantitative NT-proBNP . *Academic Emergency Medicine*, 24(3), 316–327. <https://doi.org/10.1111/acem.13141>
- Stiell, I. G., Perry, J. J., Eagles, D., Yadav, K., Clement, C. M., McRae, A. D., Yan, J. W., Mielniczuk, L., Rowe, B. H., Borgundvaag, B., Dreyer, J., Brown, E. L., Nemnom, M. J., & Taljaard, M. (2024). The HEARTRISK6 Scale: Predicting Short-Term Serious Outcomes in Emergency Department Acute Heart Failure Patients. *JACC: Advances*, 3(7P1). <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100988>
- Suzuki, S., Yoshihisa, A., Sato, Y., Kanno, Y., Watanabe, S., Abe, S., Sato, T., Oikawa, M., Kobayashi, A., Yamaki, T., Kunii, H., Nakazato, K., Ishida, T., & Takeishi, Y. (2018). Clinical significance of get with the guidelines-heart failure risk score in patients with chronic heart failure after hospitalization. *Journal of the American Heart Association*, 7(17). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008316>
- Tsao, C. W., Lyass, A., Enserro, D., Larson, M. G., Ho, J. E., Kizer, J. R., Gottdiener, J. S., Psaty, B. M., & Vasan, R. S. (2018). Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 6(8), 678–685. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>
- Tsutsui, H., Albert, N. M., Coats, A. J. S., Anker, S. D., Bayes-Genis, A., Butler, J., Chioncel, O., Defilippi, C. R., Drazner, M. H., Felker, G. M., Filippatos, G., Fiuzat, M., Ide, T., Januzzi, J. L., Kinugawa, K., Kuwahara, K., Matsue, Y., Mentz, R. J., Metra, M., ... Yoshimura, M. (2023). 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. In *European Journal of Heart Failure* (Vol. 25, Number 5, pp. 616–631). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2848>

- Uijl, A., Lund, L. H., & Savarese, G. (2019). The GUIDE-IT heart failure risk prediction model: another fish in the sea? In *European Journal of Heart Failure* (Vol. 21, Number 6, pp. 779–780). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1472>
- Van Linthout, S., & Tschöpe, C. (2017). Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? In *Current Heart Failure Reports* (Vol. 14, Number 4, pp. 251–265). Current Science Inc. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
- Via, G., Hussain, A., Wells, M., Reardon, R., Elbarbary, M., Noble, V. E., Tsung, J. W., Neskovic, A. N., Price, S., Oren-Grinberg, A., Liteplo, A., Cordioli, R., Naqvi, N., Rola, P., Poelaert, J., Gulić, T. G., Sloth, E., Labovitz, A., Kimura, B., ... Melniker, L. (2014). International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(7), 683.e1-683.e33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.001>
- Villacorta, H., Masetto, A. C., & Mesquita, E. T. (2007). Proteína C-reativa: marcador inflamatório com valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 88(5), 585–589. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000500014>
- Wang, N., Rueter, P., Ng, M., Chandramohan, S., Hibbert, T., O’Sullivan, J. F., Kaye, D., & Lal, S. (2024). Echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 26(8), 1778–1787. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3271>
- Zamora, E., González, B., Lupón, J., Borrellas, A., Domingo, M., Santiago-Vacas, E., Cediël, G., Codina, P., Rivas, C., Pulido, A., Crespo, E., Velayos, P., Diaz, V., & Bayes-Genis, A. (2022). Quality of life in patients with heart failure and improved ejection fraction: one-year changes and prognosis. *ESC Heart Failure*, 9(6), 3804–3813. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14098>