

Volume 32 | Number 1 | January-December 2020

GCND

Giornale di
Clinica
Nefrologica e
Dialisi



ABOUTSCIENCE

Il **Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi** è da 30 anni un punto di riferimento per la comunità nefrologica italiana (tra cui medici nefrologi, specialisti in nefrologia, infermieri di nefrologia, dialisi e trapianto, tecnici di dialisi, dialisi). Con la visione di essere di supporto alla multiprofessionalità in nefrologia, da tempo GCND si è affermato come punto di incontro e di scambio con importanti associazioni di operatori e di pazienti con le quali esiste un rapporto costruttivo di collaborazione. GCND si caratterizza per i suoi contenuti specifici tra i quali cardionefrologia, epidemiologia e statistica, clinical management e social media, fondamenti del trapianto renale, umanizzazione delle cure, nefrologia di genere, nefrologia narrativa. In aggiunta, grande rilevanza viene riservata ad articoli di nefrologia infermieristica (in collaborazione con SIAN), a contributi specifici per la patologia del rene policistico (in collaborazione con AIRP) e a contributi dedicati al paziente nefrologico (in collaborazione con ANED).

Indicizzazione

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ, Directory of Open Access Journals
J-Gate
Opac-SBN, Catalogo del servizio bibliotecario nazionale
Opac-ACNP, Catalogo Italiano dei periodici
ROAD, Directory of Open Access Scholarly Resources
WorldCat

Processo editoriale

Peer review
Gli articoli presentati al GCND vengono pubblicati dopo aver completato con esito positivo il processo di peer-review.

Tempi di pubblicazione

Dalla sottomissione alla decisione finale: 6-8 settimane
Dall'accettazione alla pubblicazione: 2 settimane

Costi

I costi per la pubblicazione di articoli in modalità open access (Article Processing Charges - APC) sono a carico dell'autore e sono richiesti solo all'accettazione del manoscritto. Non ci sono costi di sottomissione o per articoli rifiutati, né costi aggiuntivi per lunghezza del manoscritto, presenza di figure a colori o file supplementari, inclusi i video. I costi di pubblicazione sono soggetti ad IVA in base alla normativa vigente.

Open access e copyright

Gli articoli accettati sono pubblicati con licenza Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC 4.0),

Per istruzioni agli autori complete e per l'invio dei manoscritti visitare il sito www.aboutscience.eu

COMITATO EDITORIALE

Editor in Chief

Marco Lombardi
Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata - Firenze, Italy

Coordinatori di sezione

Francesco Burrai | Umanizzazione delle cure
Sassari, Italy

Adamasco Cupisti | Nutrizione renale
Pisa, Italy

Luca Di Lullo | Cardionefrologia
Colleferro, Italy

Anteo Di Napoli | Epidemiologia e Statistica
Roma, Italy

Anna Laura Fantuzzi | Nefrologia di genere
Modena, Italy

David Mariani | Sane abitudini
Montecatini, Italy

Giuseppe Quintaliani | Clinical Management and Social Media
Perugia, Italy

Maurizio Salvadori | Fondamenti di trapianto renale
Firenze, Italy

Collaborazioni scientifiche

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico
Luisa Sternfeld Pavia - *Milano, Italy*
Alessandra Boletta - *Milano, Italy*
Francesco Scolari - *Montichiari, Brescia, Italy*

ANED Associazione Nazionale Emodializzati Onlus
Patrizia Babini - *Perugia, Italy*
Giuseppe Vanacore - *Milano, Italy*

SIAN Società Infermieri Area Nefrologica
Mara Canzi - *Pordenone, Italy*
Cinzia Fabbri - *Bologna, Italy*

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Informazioni editoriali
gcnd@aboutscience.eu

Informazioni commerciali, supplementi e reprints
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Dati di pubblicazione
eISSN: 2705-0076
Pubblicazione continua
Il volume 32 è pubblicato in data 28 dicembre 2020
Reg. Trib. Milano, 433 - 24/6/1988

- 1** Il nuovo GCND
Marco Lombardi
- 2** Il futuro di tutto
Marco Lombardi
- **3** Aiutiamo il pianeta ad avere un futuro se vogliamo dare un futuro ai nostri pazienti
Franco Bergesio, Marco Di Girolamo, Giuseppe Curciarello, Anna Lucia Caldini, Santi Nigrelli, Anna Maria Ciciani, Marco Lombardi, Enrico Eugenio Minetti, Paola Parronchi, Calogero Cirami, Giacomo Laffi, Riccardo Ciuti, Chiara Cresci, Roberto Salerno
- 7** Stato filosofico nel paziente in trattamento dialitico
Sandro Scipioni, Lucia Giuliani, Valentina Micheluzzi, Francesco Burrai
- 11** Clima ambientale e clima emotivo: due pilastri evolutivi poco tangibili ma tremendamente importanti per la nostra vita
David Mariani, Alessandro Capitanini
- 15** Ruolo del citrato nel metabolismo osseo
Giuseppe Vezzoli, Giulia Magni, Monica Avino, Teresa Arcidiacono
- **21** Praterie paradossali
Leonardo Mari
- 22** Diagnosi e trattamento del rigetto acuto cellulo-mediato nel trapianto di rene
Aris Tsalouchos, Maurizio Salvadori
- 26** Determinazione della numerosità campionaria
Anteo Di Napoli, Franco Francesco
- 30** Stima della portata della fistola artero-venosa mediante termodiluizione nei pazienti in emodialisi cronica: esperienza monocentrica.
Enrico Varricchio, Alessandro Puntoni, Domenico Giannese, Claudia Mannucci, Piera Serio, Raffaele Caprioli, Alberto Lippi, Maria Francesca Egidi, Adamasco Cupisti
- **36** C'era una volta e poi? Un'altra storia
Gian Paolo Speroni
- 40** Nefrologia Interventistica: una disciplina in evoluzione. L'esperienza di due centri italiani a confronto
Carlo Jovane, Sara Dominijanni, Emidio Costantini, Barbara Campanati, Davide Logaldo, Alessia Centi, Francesco Londrino, Paola Tatangelo, Monica Bevilacqua, Roberto Palumbo, Alessandro Castiglioni
- 47** Umanizzazione delle cure: innovazione e modello assistenziale
Francesco Burrai, Valentina Micheluzzi, Luigi Apuzzo
- 53** Progetto per uno studio pilota per un ambulatorio di nefrologia narrativa: un approccio bio-psico-sociale alla malattia renale cronica
Alessandro Toccafondi, Leonardo Mari, Umberto Caraccia, Silvia Lapini, Pietro Dattolo, Claudia Capanni, Stefania Polvani, Marco Lombardi
- 58** La cura: una questione di merito?
Sandro Spinsanti



- 60** La pandemia del nuovo coronavirus 2019 ed il trapianto renale
Aris Tsalouchos, Maurizio Salvadori
- 64** COVID-19: la bomba sulla salute e sulla sanità. Ricostruiamo da li.
Marilena Cara, Alessandro Toccafondi, Roberto Russo, Marco Lombardi
- 66** Coronavirus e ambiente: una sfida per il pianeta e per la salute
Cristiano Magnaghi, Elena Brioni, Donato Leopaldi, Marisa Pegoraro, Giuseppe Vezzoli, Paolo Manunta, Maria Teresa Parisotto
- 69** Le abitudini al tempo del Coronavirus
David Mariani, Raffaele Picco, Francesca Capitanini, Alex Porciani, Marco Lombardi, Luigi Capotondo, Alessandro Capitanini
- 73** Salute renale per tutti e ovunque: riflessioni al femminile sul tema centrale della Giornata Mondiale del Rene 2020
Anna Laura Fantuzzi, Elisa Berri, Lida Tartaglione, Rossella Giannini, Sara Dominjanni, Silvia Porreca
- 81** Il calcolo urinario. Proposta di un nuovo metodo di determinazione: dati preliminari
Gianni Cangiano, Grazie Buccino, Annachiara Latte, Marianna Bencivenga, Giovanna Capolongo, Angela Lamanna, Marco Terribile, Claudia Passaretti, Maurizio D'Amora



- 90** Mascherine (in tempo di Covid-19 e comunicazione).
Leonardo Mari
- 92** Umanizzazione delle cure: curare con l'arte
Francesco Burrai, Giovanni Salis



- 96** Lettera del Presidente
Luisa Sternfeld Pavia



- 97** La voce dei pazienti
Luisa Sternfeld Pavia



- 99** Rene, ADPKD e COVID-19: il doppio ruolo della fragilità renale.
Maria Teresa Sciarrone Alibrandi, Marta Vespa

- 102** Nefropatia associata al SARS-CoV-2: cosa sappiamo finora
Aris Tsalouchos, Maurizio Salvadori



- 107** Emodialisi e sostenibilità ambientale
Elena Mancini

- 111** COVID-19: update in innovazione, ricerca e sviluppo
Francesco Burrai, Luigi Apuzzo, Valentina Micheluzzi



- 124** Riflessioni
Mara Canzi



- 125** Fotografie
Valentina Dorigo

- 127** Elementi metodologici per una riflessione sui dati dell'epidemia di sars-cov-2
Anteo Di Napoli, Francesco Franco, Giuseppe Quintaliani
- 131** Rigetto anticorpo-mediato nel trapianto di rene: fisiopatologia, clinica e terapia
Aris Tsalouchos, Maurizio Salvadori
- 135** L'ecografia del rene trapiantato: caratteristiche specifiche e utilizzo nella pratica clinica
Carlo Maria Alfieri, Marianna Tangredi, Silvia Giuliani, Piergiorgio Messa
- 143** Sulla morte incurabile
Francesco Burrai, Stefano Cabula, Valentina Micheluzzi
-  **148** Cure dialitiche domiciliari. Una frontiera da raggiungere, senza trascurare le criticità
Giuseppe Vanacore, Antonio Santoro
-  **151** Primary nursing: a Varese un Progetto sinergico tra infermieri e medici per aumentare l'adesione terapeutica dei pazienti nefropatici
Laura Bardelli, Stefania Bordiga, Roberta Foglia
-  **154** Affrontare il cambiamento climatico è una 'missione possibile'
Roberto Buizza
-  **161** L'epidemia ai nostri tempi
Marco Lombardi
-  **162** Lettera del Presidente, Dicembre 2020
Luisa Sternfeld Pavia
-  **164** La voce dei pazienti
Luisa Sternfeld Pavia
- 171** L'eredità di Florence Nightingale nel 2020, Anno Internazionale dell'infermiere: una revisione narrativa
Luigi Apuzzo, Maddalena Iodice, Elena Brioni, Cristiano Magnaghi, Maria Teresa Parisotto, Francesco Burrai

Il nuovo GCND

Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

A distanza di trent'anni da quando Nicola Di Paolo e Umberto Buon cristiani hanno inizialmente pensato e dato vita al *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche (GTND)*, questa testata, nel 2020, assurge a nuova vita, inserendo alcuni cambiamenti, ma restando, fondamentalmente, un giornale profondamente e interamente dedicato alla multi-professionalità in nefrologia. Certo è che, in questi trent'anni, il germe della multidisciplinarietà/professionalità che Nicola e Umberto avevano instillato sin dall'inizio è cresciuto nel suo senso migliore, poiché il giornale continua ad avere, in maniera sempre più significativa, la vocazione fondamentale di aprire le sue pagine ai veri destinatari delle nostre professioni: le persone con problematiche nefrologiche, quelle persone che siamo ancora abituati a chiamare "pazienti", definizione che la Medicina Narrativa ci sta insegnando essere, ormai, desueta.

Il *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi (GCND)*, nuovo nome scelto per posizionare meglio la testata, torna a un Publisher, seppur internazionale, con sede nel nostro Paese (Milano), che ci garantisce una gestione più vicina alle nostre modalità, grazie all'apporto di persone con pratiche e abitudini più consone a chi se ne occupa ormai da decenni.

GCND verrà proposto con pubblicazione continua in modalità *Open Access*, garantendo ai lettori di questa testata un accesso illimitato e gratuito al testo completo di tutti gli articoli pubblicati, senza necessità di sottoscrivere un abbonamento e senza altri blocchi. Questo porta a una più efficace inclusione dei contenuti pubblicati nei motori di ricerca e nei database di indicizzazione, con conseguente maggiore visibilità e maggiore citabilità (sarà infatti indicizzato in diversi database):

- CNKI Scholar
- CrossRef
- J-Gate
- Opac-ACNP | Catalogo Italiano dei periodici
- Opac-SBN | Catalogo del servizio bibliotecario nazionale
- ROAD | Directory of Open Access Scholarly Resources
- WorldCat

GCND è infatti un giornale peer-reviewed, pubblicato solo online, ma con ampia possibilità di realizzare reprints per le associazioni che lo richiedano. GCND manterrà la pubblicazione di editoriali, recensioni, articoli originali, brevi comunicazioni e lettere, dibattiti, controversie e points of view, ma, soprattutto, consoliderà le sue numerose e significative rubriche, alcune davvero innovative, tutte sempre con un orientamento verso la nefrologia e le persone che ne fanno parte, indipendentemente dal lato della barricata in cui si trovano: operatori e utilizzatori. La rivista si propone inoltre di pubblicare numeri speciali dedicati a indagini monotematiche su argomenti strettamente collegati alla nefrologia.

Un giornale online, dunque, che, per le peculiarità sopraesposte, si rivolge, nel panorama editoriale nefrologico, a un ampio genere di lettori e che, per concludere questa mia presentazione, oltre alle rubriche ormai affermate, ne vedrà alcune nuove, tra cui una dedicata alla *nefrologia di genere*.

GCND rimane, infine, un giornale che vanta una collaborazione inveterata con alcune importanti associazioni di pazienti, come ANED, AIRP e AIAF, e degli infermieri di nefrologia-dialisi e trapianto della SIAN, nonché con altre per le quali aprirà molto volentieri le sue pagine.

Buona lettura a tutti con il GCND.

Received: January 03, 2020

Accepted: January 03, 2020

Published online: February 20, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi
Ospedale del Mugello
Via Della Resistenza, 60
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze, Italia
lombardim@tin.it

Il futuro di tutto

Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

Come Editor del GCND ho deciso di pubblicare un manifesto dedicato alla responsabilizzazione dei medici nefrologi e delle loro società scientifiche per la difesa della nostra Casa Comune. C'è bisogno di aiutare il nostro pianeta per avere un futuro noi tutti e quindi anche i nostri pazienti.

Sensibile a questa problematica, non appena l'amico nefrologo Franco Bergesio mi ha proposto la cosa ho immediatamente aderito, perché qualsiasi cosa facciamo è sempre troppo poco, e non capisco come troppa gente non se ne renda conto.

Quindi pubblicare in ambo le lingue questo manifesto sul GCND è il minimo che possa fare. Spiegavo a Franco che il GCND viene letto anche da pazienti, infermieri, dietisti, ecc., e questo è un plusvalore perché l'unico vero scopo di questo documento è diffondere il "verbo" di più e il prima possibile: ognuno faccia la sua piccola parte, non solo nella propria vita quotidiana fuori dall'ospedale, ma anche e proprio all'interno di ospedali, ambulatori, case di cura, e ovunque possibile.

Il problema è enorme ed interesserà tutti indistintamente. Ovviamente, è principalmente politico, ma ognuno di noi dovrebbe prendersi la propria responsabilità per capire che se quest'era definita *antropogenica* (1) sarà ricordata ... (da chi?) significa che in un tempo eccezionalmente breve l'essere umano sta bruciando la sua Casa senza preoccuparsene o preoccupandosene troppo superficialmente. Questo nasconde un efferato egoismo a cui fanno pendant razzismo, consumismo ... ed è meglio che mi fermi. Troppo pochi – se pensiamo a quanti siamo ormai - si salvano da questi bassi sentimenti, ma se resteranno così pochi non si salveranno, paradossalmente, neppure loro.

Il problema è già all'attenzione della classe dei medici nefrologi, almeno di quelli che hanno acquisito la consapevolezza della necessità di acquisire una nuova etica, come scrive Bianca Covella proprio sul Giornale della nostra Società (2) ove riporta anche del recente Global Meeting sulla Green Nephrology, organizzato nell'ambito del congresso della ASN nel 2018 in collaborazione con la ISN. Infatti, come afferma

Bianca (2), la nostra professione, quella sanitaria, oltre a possedere la *capacità* di proteggere e difendere la salute pubblica, ne deve avere anche la *responsabilità* e pertanto deve agire. Come? Rendendo edotti i cittadini, gli amministratori e, perché no, i politici sui pericoli, i rischi e le possibili opportunità di difesa e prevenzione dei cambiamenti climatici legati all'inquinamento della nostra Casa, garantendo i cambiamenti necessari per il benessere umano (3) e di conseguenza di tutte le altre specie viventi, animali e vegetali, senza dimenticare tutti gli altri elementi (suolo, acque, ecc).

Come ha affermato lo scrittore Jonathan Franzen sul "The New Yorker", riportato anche da Internazionale (4), quanto sta accadendo potrà portare a implosioni economiche anche nei Paesi più abbienti, a situazioni apocalittiche e migrazioni così importanti, che quelle che attualmente ci spaventano potrebbero essere irrisorie. Sempre secondo J.F., si dovrebbe cominciare a ripensare al significato della parola SPERANZA ... concetto difficile se si pensa che negli ultimi 30 anni abbiamo immesso una quantità di CO2 pari a quella immessa nei precedenti duecento anni di industrializzazione. Concetto difficile se, come scrive Franzen, lo scelleratismo delle posizioni Repubblicane negli USA è folle, ma il negazionismo è purtroppo radicato anche nei progressisti. L'obiettivo dovrebbe essere zero emissioni, globalmente nei prossimi tre decenni ... e se anche le azioni di un singolo individuo non hanno alcun effetto sul clima, ciò non significa che siano insignificanti ... (4).

L'esortazione del documento che presento è dunque anche un'esortazione per una "economia civile e solidale" dove dovrebbe prevalere il bene comune sul profitto dei singoli; è un'esortazione a cercare di non ridurre ulteriormente la resilienza della nostra Casa Comune prendendo coscienza anche nel mondo nefrologico della problematica ... perché **in fondo si tratta di curare anche il nostro pianeta oltre che i nostri pazienti.**

Received: January 03, 2020

Accepted: January 07, 2020

Published online: March 05, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi
Ospedale del Mugello
Via Della Resistenza, 60
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze, Italia
lombardim@tin.it

Bibliografia

1. Baichwal J, De Pencier N, Burtynsky E. *Antropocene: L'epoca umana*. Film distribuito da Stensen.
2. Covella B, Rossi L, Lisi P, Corciulo S, Manno E, Lomonte C. *Il nefrologo di fronte ai cambiamenti climatici*. G Ital Nefrol 2019;36(6):1-5.
3. Watts N, Adger WN, Ayeb-Karlsson S, Bai Y, Byass P, et al. The Lancet Countdown: tracking progress on health and climate change. Lancet 2017;389(10074):1151-64.
4. Franzen J. *L'ottimismo fa male? Smettiamo di fingere*. Internazionale. 2019;1329:46-50.

Aiutiamo il pianeta ad avere un futuro se vogliamo dare un futuro ai nostri pazienti

Manifesto per la responsabilizzazione nella difesa della nostra casa comune

Franco Bergesio¹, Marco Di Girolamo², Giuseppe Curciarello³, Anna Lucia Caldini⁴, Santi Nigrelli⁵, Anna Maria Ciciani⁶, Marco Lombardi⁷, Eugenio Enrico Minetti⁸, Paola Parronchi⁹, Calogero Cirami¹⁰, Giacomo Laffi¹¹, Riccardo Ciuti¹², Chiara Cresci¹³, Roberto Salerno¹⁴

¹ Centro di Riferimento Regionale per le Amiloidosi, AOU Careggi, Firenze - Italia

² Coordinatore Centro Amiloidosi Ospedale Fatebenefratelli "S. Giovanni Calabita", Roma - Italia

³ Ematologia Clinica e Oncoematologia USL Toscana Centro Firenze - Italia

⁴ Laboratorio Generale, AOU Careggi Firenze - Italia

⁵ Ex Nefrologia Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze - Italia

⁶ Ex Nefrologia, Ospedale Torregalli, Firenze - Italia

⁷ Nefrologia, Ospedale del Mugello, Borgo S. Lorenzo (FI) - Italia

⁸ SC Nefrologia Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Italia

⁹ Immunologia e Terapie cellulari, Università di Firenze - Italia

¹⁰ Nefrologia AOU Careggi, Firenze - Italia

¹¹ Medicina interna ed Epatologia, Università di Firenze - Italia

¹² Ex chimico AOU Careggi, Firenze - Italia

¹³ Pneumologia AOU Careggi, Firenze - Italia

¹⁴ Endocrinologia AOU Careggi, Firenze - Italia

Give the planet a chance if we want our patients to have a future

Climate changes have never been as dramatically apparent in our everyday life as now.

It is urgent to reduce greenhouse gas emissions and mitigate the consequences of climate changes both on the planet and on human health.

The indiscriminate exploitation of natural resources and the lack of shared rules are among the major causes. Recently, some economists have called for a radical change in the present economic model towards a "social solidarity economy" model. G. Giraud, a French economist, called for an ecological and social transition in order to reduce the ecological footprint and deal concretely with the problem of global warming. The good news is that the solutions are there and do not have to be punitive. Health consequences of climate changes have already caused serious drawbacks on public health. Doctors and scientific institutions can and must contribute to help mitigate the effects of climate change through increasing commitment and support to good environmental policies. Climate emergency requires the extension of ethics and medical practice beyond their traditional mission to involve the relationship between patients, doctors and society. We propose that medical scientific institutions quickly promote the birth of task forces dedicated to addressing this problem.

Keywords: Anthropocene, Climate change, Ecological transition, Medical ethics

Received: December 21, 2019

Accepted: January 02, 2020

Published online: March 05, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Franco Bergesio

Centro di Riferimento Regionale per le Amiloidosi

AOU Careggi

Largo Brambilla 3

50134 Firenze - Italia

francobergesio@gmail.com

Premessa

È ormai evidente che stiamo vivendo una drammatica emergenza climatica ed è altrettanto evidente che la sua soluzione o anche solo un suo parziale controllo potrà avvenire solo se a livello globale ci sarà una forte e condivisa volontà politica.

Negli ultimi anni i cambiamenti climatici si sono resi sempre più evidenti in coincidenza con l'incremento del riscaldamento globale le cui cause, al di là di ogni ragionevole dubbio, sono da attribuire principalmente alle attività umane.

È altresì evidente che fino ad oggi la maggior parte dei governi ha avuto nei confronti del problema un atteggiamento esitante e poco collaborativo come dimostrano gli insoddisfacenti risultati ottenuti sulla riduzione delle emissioni di gas serra riportati nelle ultime conferenze internazionali organizzate dalle Nazioni Unite sul cambiamento climatico (UNFCCC).

Del resto le drammatiche conseguenze di questo cambiamento, di cui gli uragani, le piogge sempre più violente e la desertificazione del suolo sono una frequente espressione, non sono mai state così evidenti e palpabili nella nostra vita quotidiana come adesso. Questa realtà non ci consente più di delegare alle sole istituzioni governative la risoluzione di questi problemi ma richiede un forte e diretto impegno dell'intera società civile di cui i medici e le società scientifiche sono una rilevante parte.

Un pianeta malato

L'indiscriminato sfruttamento delle risorse naturali e la mancanza di regole condivise sono due delle principali cause del cambiamento climatico come è stato chiaramente denunciato da Papa Francesco nella ormai storica enciclica *Laudato si* del 2015 (1). Che il cambiamento climatico stia assumendo dimensioni di estrema gravità lo afferma il rapporto annuale dell'IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) organismo ONU e più importante gruppo di ricerca sui cambiamenti climatici, redatto in agosto di quest'anno. Si tratta di un vero e proprio bollettino di guerra in cui si sottolinea l'estrema urgenza di agire decisamente per ridurre le emissioni di gas serra e limitare le conseguenze del cambiamento climatico. Nel rapporto è impressionante notare come il progressivo riscaldamento ambientale abbia avuto una drammatica ed esponenziale impennata dagli anni '80 del secolo scorso ad oggi.

L'impatto devastante prodotto dall'uomo sul nostro pianeta è stato di recente riassunto con il termine fortunato di "antropocene" che bene paragona l'entità di questo impatto a una vera e propria era geologica, quella appunto dell'uomo.

Le cause di questo esasperato sfruttamento delle risorse risiedono nell'attuale modello economico caratterizzato dall'accumulo nelle mani di pochi di enormi patrimoni e dal crescente impoverimento e sfruttamento di larghe parti della popolazione con le inevitabili disuguaglianze economiche e sociali che ne conseguono. Basti pensare alle analisi di economisti come Amartya Sen, Joseph Stiglitz, e Jean Paul Fitoussi. Altri economisti come William D. Nordhaus e Paul M. Romer, discostandosi dall'approccio tradizionale, hanno recentemente tentato di integrare innovazione tecnologica e variabile ambientale e climatica con la crescita economica affermando la possibilità di creare una crescita economica sostenuta e sostenibile (2). Infine è ancora molto dibattuta, ancorché difficilmente realizzabile su scala globale, l'efficacia di una tassazione delle emissioni di CO₂ come strumento per scoraggiare l'uso delle fonti fossili e contrastare il surriscaldamento globale.

Diversamente, economisti italiani e stranieri come Stefano Zamagni, Giancarlo Bruni e J.Sachs, ex direttore dell'Earth Institute della Columbia University, propendono invece per un cambiamento sostanziale dell'attuale modello economico verso un modello di "economia civile e solidale" dove a prevalere è il bene comune sul profitto dei singoli (3,4).

La transizione ecologica: una possibile strada per mitigare le conseguenze del cambiamento climatico

Gaël Giraud, economista e gesuita francese, ha auspicato una **transizione ecologica e sociale** allo scopo di far nascere una cultura ecologista volta a modificare il flusso del denaro pubblico verso usi che servano a ridurre l'impronta ecologica con l'obiettivo di superare l'attuale modello economico e iniziare ad affrontare concretamente il problema dell'emissione dei gas serra, principale causa del cambiamento climatico (5).

Transizione ecologica non significa semplicemente "rinverdire" l'attuale sistema, bensì adottarne uno nuovo, che rompa definitivamente con la dittatura del PIL. Questo nuovo modello deve cambiare il modo in cui noi consumiamo, lavoriamo, produciamo, in una parola "viviamo assieme", consentendo e promuovendo la partecipazione attiva della popolazione civile.

Se non agiremo prontamente, il cambiamento climatico e la deplezione delle risorse naturali scateneranno cambiamenti drammatici. La buona notizia è che le soluzioni pratiche, non solo teoriche, ci sono e non sono necessariamente punitive. Al contrario ci aiuteranno a vivere meglio.

Paul Hawken, un noto ambientalista, ha raccolto almeno cento idee sfruttando diverse professionalità nel campo per esempio della raccolta e della distribuzione dell'energia, della produzione del cibo, della costruzione di edifici a minor impatto energetico, dello sviluppo di nuove forme di mobilità etc. che ha pubblicato in un libro "Drawdown" che si propone come "il piano più completo per invertire il riscaldamento globale" mediante una attiva cooperazione a livello mondiale con differenti scienziati e istituzioni (6). E che questo sia "il problema" da affrontare lo testimonia anche il titolo di copertina del numero di settembre dell'*Economist*: "la questione climatica" (7).

Le ripercussioni sulla salute dei cambiamenti climatici

Le conseguenze del cambiamento climatico hanno già causato serie ripercussioni sulla salute pubblica come per esempio l'aumento delle patologie polmonari e l'aumento di insufficienza renale di origine ignota, conosciuta come Meso-american nephropathy, specie nei paesi del Centro-America.

Le conseguenze maggiori ricadranno sui più poveri nei paesi meno sviluppati. L'aumento delle temperature aumenta i livelli di ozono e tende a compromettere la funzionalità polmonare aumentando i ricoveri in ospedale per cause cardiopolmonari e respiratorie. Uragani e alluvioni diventeranno sempre più frequenti causando danni diretti alla salute delle popolazioni.

L'aumento della temperatura delle acque faciliterà la crescita di patogeni come quelli Coliformi o della specie dei Vibrioni potendo causare una diversa e più ampia diffusione delle malattie causate da vettori come la malattia di Lyme e la Dengue.

L'adattamento e la mitigazione di tali effetti sono urgenti e si realizzano mediante la prevenzione secondaria. Allo stesso tempo sono necessarie strategie di prevenzione primaria volte a ridurre le cause alla base del cambiamento climatico. Questo problema è stato di recente affrontato da un numero del *New England Journal of Medicine*, una delle più prestigiose riviste internazionali di medicina, dove non solo le conseguenze sulla salute del cambiamento climatico ma anche l'etica ambientale sono state portate nel campo della pratica medica in una sorta di allargamento della coscienza etica (8,9).

Proprio l'allargamento della coscienza etica deve indurre noi medici, le nostre società scientifiche e il mondo accademico ad un impegno che non sia esclusivamente professionale (rapporto medico-paziente-malattia) ma anche rivolto a individuare le cause ambientali e sociali (i cosiddetti determinanti della salute) alla base delle patologie, indicando anche i modi per risolverle.

Il ruolo delle società scientifiche e del mondo accademico

I medici con le loro Società Scientifiche e l'intero mondo accademico possono e devono dare il loro contributo per mitigare e aiutare a risolvere le problematiche legate al cambiamento climatico. Due sono le possibili modalità.

La prima, diretta, non limitandosi a curare le malattie (compito tradizionale) ma indicando i possibili interventi per attenuare e/o risolvere i problemi di salute legati al cambiamento climatico come, ad esempio, nel caso dell'asma secondario all'inquinamento dell'aria o delle allergie che non dipendono solo dagli inquinanti (pollutants) ma anche dal cambiamento del clima che rende diverse le stagioni e le fioriture e modifica l'espansione degli allergeni. Ogni società ovviamente nell'ambito delle proprie competenze.

Un altro possibile approccio di tipo diretto è quello rivolto a ridurre al massimo l'utilizzo di materiali da smaltire e/o di privilegiare materiali e strumenti meno inquinanti e possibilmente riciclabili (si pensi all'uso degli imballaggi), evitando lo spreco di risorse nelle strutture di lavoro (eccessivo riscaldamento, luci, medicinali ...)

Le Società non mediche, appartenenti al mondo accademico come, ad esempio, le Società di Fisica e di Chimica, potrebbero contribuire a risolvere le altre problematiche, *in primis* quelle energetiche (uso di energie rinnovabili), quelle legate all'uso di sostanze e materiali meno inquinanti sia in campo industriale che agricolo.

La seconda modalità, indiretta, attraverso un convinto e crescente supporto a ogni utile iniziativa ambientale, sostenendo e spingendo i responsabili di istituzioni e governi ad impegnarsi per applicare le politiche ambientali più efficaci.

Questo hanno fatto gli oltre trecento accademici firmatari della **carta del S. Anna di Pisa** (Luglio 2019), rivolta ai principali esponenti delle nostre istituzioni incluso il presidente della Repubblica, in cui si chiede "che l'Italia segua l'esempio di molti Paesi Europei e decida di agire sui processi produttivi e il trasporto, trasformando l'economia in modo da raggiungere il traguardo di 'zero emissioni nette di gas serra' entro il 2050".

Del resto, lo scopo delle Società Scientifiche, mediche e non, è quello di promuovere e migliorare il benessere del genere umano attraverso le loro specifiche competenze. In particolare, per quelle mediche, la missione non è solo quella di migliorare le cure delle malattie, ma di farlo con mezzi sostenibili, riducendo quanto più possibile l'impronta ecologica dei nostri ospedali e ambulatori. **Si tratta in fondo di curare il nostro pianeta oltre che i nostri pazienti.** Questo atteggiamento, per noi inusuale, non deve sorprendervi se già nel 1961 dei professionisti fondarono "Medici per la responsabilità sociale".

In effetti, il patrocinio medico ha una lunga storia. L'impegno a migliorare la salute delle popolazioni ha spesso portato i medici a supportare programmi etici e politici radicali. "La medicina è una scienza sociale", scriveva Rudolf Virchow nel 1848, e "la politica non è nient'altro che una medicina su larga scala".

Conclusioni e proposte

I medici e le Società Scientifiche devono comprendere che la salute delle popolazioni dipende da quella del pianeta. L'emergenza climatica richiede un allargamento dell'etica e della pratica medica al di là del loro tradizionale obiettivo fino a coinvolgere i rapporti tra pazienti, medici e società.

Il riscaldamento globale è un problema di oggi, ma le sue conseguenze lo saranno ancora di più in futuro.

Le politiche attuali sono molto indietro rispetto a quello che la scienza indica come la strada necessaria da percorrere per evitare l'apocalisse futura. Ci sono stati molti progressi dal punto di vista della consapevolezza del problema da parte dell'opinione pubblica, consapevolezza che si è espressa con particolare forza e spontaneità con la nascita del movimento "Fridays for future" di Greta Thunberg.

Il movimento mostra, se ce ne fosse bisogno, l'importanza del coinvolgimento attivo di un numero sempre maggiore di persone appartenenti alla società civile, per spingere i governanti ad affrontare concretamente il problema. In questo contesto, noi medici e le nostre Società Scientifiche dobbiamo acquisire sempre di più la consapevolezza che la salute dei nostri pazienti dipende "in primis" da quella dell'ambiente in cui viviamo. Sta a noi trovare gli strumenti più adatti ed efficaci.

Proponiamo che le Società Scientifiche mediche aderiscano alla carta del S. Anna di Pisa e, al più presto, promuovano e incoraggino la nascita al loro interno di vere e proprie "task force" dedicate ad affrontare i problemi legati al cambiamento climatico. Solo allora potremo veramente dire, parafrasando il motto del nostro ultimo convegno di Rimini: **"yes we can, yes we care"**.

Disclosures

Financial support: The Authors declare no financial support.
Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. Papa Francesco Laudato sì, Roma, Italy: 2015.
2. Nordhaus D. The climate casino. Yale: Yale University Press 2013.
3. Zamagni S, Bruni L. L'Economia civile. Milano: Il Mulino 2015.
4. Sachs J, The end of poverty. New York: Penguin Press 2005.
5. Giraud G, Transizione ecologica. Bologna: Emibook 2015.
6. Hawken Drawdown P, Milano: Feltrinelli 2018.
7. The Climate Issue, San Francisco: The Economist 2019 September 19th.
8. R. N. Salas and C. G. Solomon Interactive perspective: the climate crisis-health and care delivery N Engl J Med 2019;381:e13.
9. R. N. Salas, D. Malina and C. G. Solomon Prioritizing health in a changing climate N Engl J Med 2019;381:773-774.

Stato filosofico nel paziente in trattamento dialitico

Sandro Scipioni¹, Lucia Giuliani², Valentina Micheluzzi³, Francesco Burrai⁴

¹Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Asur Marche Area Vasta 3, Macerata - Italia

²Dipartimento Asur Marche Area Vasta 3, Macerata - Italia

³UC Cardiologia e UTIC, ASSL Sassari, Sassari - Italia

⁴Formazione e Ricerca, ATS Sardegna, Sassari - Italia

Philosophical state in a dialysis treatment patient

The following study is original respect to the scientific panorama in fact, through a literature review that uses a qualitative metasynthesis method and follows the aggregative or meta-aggregative approach of the Joanna Briggs Institute, it returns to the reader 3 main results: the Anguish for an imminent death, the relationship with the body, sexuality, pain and dimension of the person, and the Perception of time and existentialism. Reflecting on the “philosophical state or philosophy of the patient in dialysis treatment” through these 3 macro-themes means investigating in depth the words of the patients, extrapolating their feelings, fears and worries, so as to understand their overall view of life and illness even in the most veiled aspects. Finally, the reflection will be used to direct the care of professionals towards a real and meaningful appointment of the dialysis patient. All thanks to the philosophy that goes beyond the methodology of research and evaluation of data, through the interpretation, direction and demonstration of the concept of limit, as an intrinsic part of man, disease and science.

Keywords: Existentialism, Narrative, Philosophy, Psychology

Introduzione

Partiamo da un'opera di Pablo Picasso, *Scienza e carità* (1897). Ci troviamo in una stanza grigia e lugubre, nella quale una donna dal volto angosciato è distesa su un letto che occupa la maggior parte del dipinto: alla sua destra un medico le misura i battiti cardiaci, alla sua sinistra una suora la accudisce. La centralità del dolore dell'ammalata si colloca così tra scienza e carità, due elementi che da un lato sembrano in opposizione, ma che, dall'altro, sembrano completarsi e collaborare.

Rifacendoci all'etimologia dei termini, la parola “scienza” deriva dal verbo latino “*scire*”, che significa sapere; in particolare le scienze mediche si occupano di conoscere e studiare il corpo umano al fine di curare i pazienti.

Il termine “carità”, invece, prende la sua origine dal latino “*caritas*”, che significa benevolenza, amore e compassione, che, a sua volta, deriva dal latino “*cum patior*”, soffro con, cioè un sentimento di una persona che è in grado di percepire la sofferenza dell'altro desiderando di alleviarla. Il concetto di compassione richiama quello di empatia, che indicava il rapporto emozionale di partecipazione soggettiva che legava lo spettatore del teatro greco antico all'attore recitante e anche una tecnica di recitazione per l'immedesimazione dell'attore con il personaggio che interpretava. Nelle scienze umane l'empatia rappresenta un atteggiamento verso gli altri caratterizzato dalla volontà di comprenderli mettendo da parte il più possibile i sentimenti e i giudizi personali.

Alla luce di queste definizioni, la domanda che risulta sospesa nell'atmosfera malinconica del quadro è: può la scienza, da sola, salvare l'uomo o è altrettanto importante curare lo spirito e l'anima?

Indagare sullo “stato filosofico o della filosofia nel paziente in trattamento dialitico” significa riflettere sull'essere umano affetto da patologia renale e significa indagare sul senso dell'essere e dell'esistenza umana, tentando di definire i limiti della conoscenza, della natura e delle sue possibilità.

Indagare sul paziente in trattamento dialitico comporta, inoltre, individuare i caratteri di maggiore sofferenza per tracciare un percorso in cui inserire un processo di accoglienza e cura.

L'importanza dello studio che presentiamo va rintracciata, quindi, non solo nella volontà di rispondere a domande tanto

Received: December 02, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: February 20, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
Formazione e Ricerca, ATS Sardegna
Sassari- Italia
francesco.burrai@libero.it

esistenziali quanto fondamentali per l'uomo affetto da patologia renale, ma anche nella mancanza di ricerche adeguate.

Metodologia

Attraverso una breve revisione di letteratura nelle principali banche dati, Pubmed e Cinahl comprese, vediamo come nessun risultato possa essere estrapolato *in toto* per essere incluso nella ricerca. La scarsità degli elementi per un'adeguata analisi del caso ci suggerisce come la medicina non abbia ancora preso molto in considerazione l'aspetto filosofico del paziente.

In ogni modo, la ricerca effettuata nelle banche dati ha permesso di rintracciare un quadro all'interno del quale catturare i tratti che contraddistinguono principalmente lo stato filosofico del paziente dialitico.

La review usa il metodo della metasintesi qualitativa e segue l'approccio aggregativo o meta-aggregativo del Joanna Briggs Institute (1). Sono stati inclusi solo studi primari condotti con ogni tipo di metodologia qualitativa senza esclusione di tempo, provenienza o lingua.

I risultati ottenuti dai motori di ricerca sono stati letti, analizzati e inclusi nello studio da 2 ricercatori indipendenti. Una prima cernita è stata effettuata leggendo titolo e *abstract*, quindi leggendo l'intero articolo. Gli articoli individuati da ciascun ricercatore sono stati nuovamente discussi per ottenere un accordo sugli articoli da selezionare.

Sebbene gli articoli estratti non possano risultare sufficienti per una revisione sistematica della letteratura, lo studio che segue vuole indirizzare verso una comprensione filosofica del paziente dializzato, quindi verso un'analisi qualitativa attraverso le parole estrapolate dagli articoli e dagli studi fenomenologici/ermeneutici intrapresi fino a oggi (2).

Risultati

I risultati possono dividersi in 3 macrotemi principali: "Angoscia per una morte imminente", "Il rapporto con il corpo: sessualità, dolore e dimensione della persona", "Percezione del tempo ed esistenzialismo".

Angoscia per una morte imminente

La malattia cronica implica nel concetto stesso un'idea limitata di tempo e di vita. Il paziente "lives with limitations and with a think about death" (3). Il passaggio tra una seduta dialitica e l'altra è breve, talmente breve da preoccupare il paziente rispetto a un futuro incerto, vicino e segnato dai tanti trattamenti invadenti. La strategia per poter affrontare con più serenità l'angoscia di una morte imminente è il rifugio nel presente e nella propria famiglia: "close to the family" è l'espressione utilizzata per sottolineare il rapporto stretto, arroccato in modalità difensiva con gli affetti della famiglia. Anche quella ricerca bramata del rifugio è un concetto filosofico: "Catone Uticense si volse a Platone solo quando ciò

che per lui era l'ordine supremo delle cose, la libertà della sua Repubblica, fu distrutto; allora cercò un rifugio in un ordine trascendente. Ma quando il corso naturale delle cose creò nel seno di quegli Stati liberi un'aristocrazia, a cui poco per volta il popolo abbandonò la cura della cosa pubblica, e dal cozzo di queste aristocrazie si levò l'ordinamento burocratico e militare della servitù romana, allora la via fu aperta al cristianesimo" (4). È su questo spazio, del rifugio, che si muovono storicamente anche l'arte, la religione ed ecco la filosofia.

La consapevolezza di una morte imminente genera paura e il senso dell'imminenza della morte è costante nei pensieri dei pazienti intervistati, come se ogni atto medico ne solleccitasse il pensiero (5): "Patients voiced with certainty that they knew they would die, but when and how this would occur was uncertain" (6).

"The last time when I had cardiac arrest, I was out for 50 minutes! ... The doctors declared me dead... and isn't it amazing that they brought me back after 50 minutes, and I still have a brain and that my brain wasn't cooked?" (6).

I pazienti quindi sperimentano direttamente o indirettamente episodi acuti come ictus, embolia, infarto e così via, che contribuiscono a creare la sensazione di morte imminente e di precarietà della vita.

"Several factors contributed to a general sense of feeling unsafe, such as having problems with catheters and fistulas, feeling frightened by episodes of infiltration that caused swelling in the arms, and learning of patients who died" (7).

"I have heard [about] a lot of people that died on dialysis and had strokes on dialysis... Once I sit down there, I don't know whether I'm gonna come out alive or dead" (8).

Il rapporto con il corpo: sessualità, dolore e dimensione della persona

Essere subordinato a un corpo malato è frustrante (9).

Il corpo, indebolito dalle sedute dialitiche e dalla malattia, ha bisogno di mantenimento (dieta, idratazione, fisioterapia, massaggi, cure e controlli), poiché detta un ritmo diverso: si altera nella frequenza cardiaca, negli atti respiratori e nei movimenti muscolari e scheletrici. La persona è spazialmente connessa con la dimensione del suo corpo che occupa un posto nuovo e predominante rispetto alla persona in salute. In fondo, lo spazio non è mai concepibile come una realtà a sé, fuori dai corpi, e Aristotele ci ricorda che è il luogo, per definizione, sempre "luogo-di-qualcosa" ed è come la superficie che delimita un corpo (10). Il luogo dell'uomo è il suo corpo, che è simile a un recipiente. Di questo recipiente si conoscono i bordi e la capacità di accogliere la malattia, "il limite che l'uomo sperimenta nel corpo non si deve imputare alla sua natura o sostanza, bensì alla sua corruzione" (11).

"I worry constantly... Is it [body] going to be able to keep up and keep going?" (5). Non è da sottovalutare, nel cambiamento del ritmo del corpo, anche l'aspetto sessuale. La sessualità è un elemento chiave per calcolare la percezione di

qualità di vita del paziente (12). Infatti, la sessualità fa parte di ogni singola persona umana ed è naturalmente oggetto di modificazione durante l'arco della vita, nella quale subisce cambiamenti ciclici o meglio ritmici (13). L'inserimento brusco di una malattia nella sessualità può comportare disturbi psicologici severi importanti, tanto quanto la malattia è impattante (atto, percezione, piacere, condivisione, paura).

La sessualità riguarda il corpo e il desiderio è uno stato del corpo: spesso la presenza del catetere può rappresentare per molti pazienti e per il loro partner un problema psicologico di cambiamento della propria immagine. Malgrado ciò, attraverso un processo di accettazione del catetere e grazie al supporto del partner, il sesso e l'intimità possono continuare a essere un piacere. Anche per alcuni fattori dell'impotenza possono esserci motivi corporali: vascolari, neurologici, ormonali, farmacologici e psicologici. Le persone affette da insufficienza renale cronica possono presentare alcune complicanze legate alla malattia e al trattamento e tra queste ricordiamo l'aterosclerosi (una patologia degenerativa delle arterie), che può compromettere la circolazione a livello genitale causando una disfunzione erettile. Infine, anche lo stress della malattia e del trattamento dialitico può incidere sull'aspetto psicologico, causando preoccupazione, apprensione, timore e quindi uno stato di ansia che può influire negativamente sul desiderio sessuale.

Rivolgendo ancora una volta lo sguardo alla filosofia per chiedere aiuto, arriviamo al desiderio sessuale di Sartre, Terza parte di *L'Essere e il Nulla*, in cui l'autore presenta "il secondo atteggiamento nei confronti dell'altro". "Bisogna rinunciare completamente all'idea che il desiderio sia desiderio di voluttà o desiderio di far cessare un dolore" e Sartre ritiene adeguato il poter definire il Desiderio per mezzo del suo oggetto trascendente, quell'oggetto che va inevitabilmente incontro alla propria soppressione proprio perché oggetto di desiderio. Se all'Altro è dedicato l'oggetto del Desiderio, è Ricoeur a confutare con l'opera "Sé come un altro" (2) la tesi, oltre che a rappresentare il moto oscillatorio (ritmico) perenne costitutivo dell'identità soggettiva. L'autore intende porre l'enfasi sulla dimensione del "tra" (il sé e l'alterità), inteso come spazio di giuntura e condizione stessa del processo del riconoscimento. Il "tra" è anche lo spazio della "dissimmetria originaria", attraverso la quale si manifestano l'estraneità (interna ed esterna al soggetto) e la "distanza" incolmabile e costitutiva del rapporto del sé con l'altro. Il corpo ne è il mezzo, lo strumento.

Infine, il ritmo che viene a mancare è quello della quotidianità, "The second experience of space-time embraced in our analysis, rhythm, is the embodied experience of repetition and difference in everyday life (14)", che ci riconduce inevitabilmente all'ultimo tema, il tempo.

Percezione del tempo ed esistenzialismo

La temporalità è il senso ontologico della nostra inquietudine (15).

"Hovering between living in the present and worrying about the future: The participants tried to focus on living in the present. This emerged as one way to handle the heavy burden of knowing that they would undergo dialysis treatment for the rest of their lives. Moreover, thinking of the future meant thinking of worries and sometimes difficult decisions. Their futures were already behind them, and so it was difficult to think ahead, as facing the future meant facing death. "I don't want to think that far. I just want 1 week at a time to pass, and cope with dialysis//there are several [fellow-patients] who have died over the years, and I don't want to think about things like that. I want to concentrate on having as good time as possible" (14).

La temporalità scandisce l'esistere nel presente e nella malattia, nel proiettarsi in maniera distorta verso un futuro incerto.

Da sempre la percezione del tempo alterata dalle malattie ha suscitato interesse in ambito bio-medico perché indice di stress, qualità della vita mutata e malessere (16). Rispondere alle questioni della percezione del tempo nel paziente in trattamento dialitico significa quindi approcciare un bisogno fondamentale del paziente e prendersi cura della malattia in senso pieno. Dare maggior valore alla speranza e all'affettività significa inoltre riempire alcune lacune lasciate dalla sensazione del tempo che si sta perdendo.

Conclusioni

La dialisi è una forma di terapia che ha importanti ripercussioni emotive sul paziente a causa dei numerosi tipi di stress a cui il paziente è sottoposto. L'infermiere è la figura professionale che per prima e con maggiore attenzione risponde a questi bisogni, inoltre è colui che trascorre più tempo con il malato, trovandosi quindi nella posizione più favorevole per esprimere al paziente un'assistenza non solo tecnico-materiale, ma anche psicologico-esistenziale.

Nell'aspetto psicologico del paziente gli elementi che abbiamo analizzato in questa review sono:

- 1) l'angoscia per una morte imminente;
- 2) il rapporto con il corpo: sessualità, dolore e dimensione della persona;
- 3) percezione del tempo ed esistenzialismo, che mutano nel paziente in trattamento dialitico e che, indagati in modo critico, offrono elementi per la costituzione di una rete assistenziale infermieristica efficace.

Se il concetto di "Cura" ha subito nel corso della storia profonde modificazioni, indicava una figura allegorica e mitologica nell'antichità greco-romana, mentre, in epoca tardo antica-medievale, era già diffuso nel contesto teologico e, successivamente, nell'epoca moderna, il concetto acquisiva uno spazio narrativo: il prendersi cura rimane un atteggiamento strutturalmente relazionale, che porta l'io fuori dal sé, dall'autoreferenzialità all'eteroreferenzialità. Così, "la cura è il filo rosso di una riflessione etico-antropologica nonché ontologica, che mostra l'identità nascosta dell'uomo e della relazione (17).

Disclosures

Financial support: No financial support.

Conflict of interest: No conflict of interest.

Bibliografia

1. The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual. Adelaide: JBI. 2014.
2. Ricoeur P. Interpretation Theory: Discourse and the Surplus of Meaning. Forth Worth: Christian University Press. 1976.
3. Cesarino GB, Casagrande LDR. Paciente com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico: atividade educativa do enfermeiro. *Revista latino-americana de enfermagem*. 1998; 6(4):31-40.
4. Martinetti P. Saggi e discorsi. Torino: Paravia. 1926.
5. Cervantes L, Jones J, Zoucha J, Fischer S. Experiences and Values of Latinos with End Stage Renal Disease: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Nephrol Nurs J*. 2016;43(6): 479-93.
6. Calvin AO, Engebretson JC, Sardual SA. Understanding of advance care planning by family members of persons undergoing hemodialysis. *West J Nurs Res*. 2014;36(10):1357-73.
7. Ivie JM. Developing an in-house resource for clinical social work services in the dialysis setting: a pilot program. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(3):295-306.
8. Tijerina MS. Mexican American women's adherence to hemodialysis treatment: a social constructivist perspective. *Soc Work*. 2009;54(3):232-42.
9. Axelsson L, Randers I, Jacobson SH, Klang B. Living with haemodialysis when nearing end of life. *Scand J Caring Sci*. 2012;26(1):45-52.
10. Ruggiu L. *Fisica, Aristotele*. Milano: Mimesis. 2017.
11. Alici L. *La città di Dio, Sant'Agostino*. Milano: Bompiani. 2001.
12. Santos PR, Capote JR Jr, Cavalcanti JU, et al. Quality of life among women with sexual dysfunction undergoing hemodialysis: a cross-sectional observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:103.
13. Freud S. *Opere*. Vol. 4: Tre saggi sulla teoria sessuale e altri scritti (1900-1905). Torino: Bollati Boringhieri. 1905.
14. McQuoid J, Jowsey T, Talaulikar G. Contextualising renal patient routines: Everyday space-time contexts, health service access, and wellbeing. *Soc Sci Med*. 2017;183:142-50.
15. Paci E. *Esistenzialismo e Storicismo*. Milano: Mondadori. 1950.
16. Giuliani L, Ghilardi G. La percezione del tempo nei pazienti di cure palliative: una revisione della letteratura. *Metodologia Didattica e Innovazione Clinica*. 2014;22(1):66-70.
17. Giuliani L. *La cura nel tempo, Tempus fugit*. Milano: Mimesis. 2018.

Clima ambientale e clima emotivo: due pilastri evolutivi poco tangibili ma tremendamente importanti per la nostra vita

David Mariani¹, Alessandro Capitanini²

¹Healthy Habits Academy Director, Montecatini Terme, Pistoia - Italia

²SOC Nefrologia e Dialisi Ospedale di Pistoia, Azienda Sanitaria Toscana Centro, Pistoia - Italia

Environmental climate and emotional climate: two evolutionary pillars that are not very tangible but tremendously important for our life

Our evolutionary history is based on four fundamental pillars: physical activity, nutrition, inner mood and external environment. We live at the rhythm of an inner clock that leads everything we do, the so called circadian rhythm. The circadian system, that is ubiquitous across species, generates ~24 h rhythms in virtually all biological processes, and allows them to anticipate and adapt to the 24 h day/night cycle, thus ensuring optimal physiological function. During the day our organism spends its energy in order to complete catabolic pathways which help us in our relationship with the external environment, while at night anabolic pathways, repairing, strengthening and growth-orientated, prevails. External environment can influence both our circadian rhythm and our body chemistry. Within the last 100 years, environmental conditions are extremely changed: the artificial light (also by televisions screens, smartphones and computers) is lighting up our world 24 hours a day, the background noise is a constant in our everyday life and the air pollution represent risk factors for our health and well-being by causing or facilitating diseases. Also our inner mood, emotions and environment are crucial for human beings' and planet's health and for the future of mankind.

Keywords: Circadian rhythms, Light pollution, Noise pollution, Air pollution, Environment, Health hazard

Dopo aver visto l'importanza dei primi due *pilastri evolutivi* (attività fisica e nutrizione), overosia del movimento per trovare cibo, vediamo insieme quali sono gli altri due elementi in grado di incidere in modo decisivo sulla nostra salute: ambiente e stato emotivo.

Entrambi, infatti, contribuiscono a modificare rapidamente le condizioni di equilibrio della chimica organica umana (1, 2). Come sempre, dobbiamo essere capaci di rivalutare criticamente la nostra evoluzione per cercare di capire qual è il miglior uso che possiamo fare di questi due pilastri.

Il sistema circadiano, che è ubiquitario tra le specie, genera ritmi di ~24 ore in quasi tutti i processi biologici e consente di anticipare e adattarsi al ciclo giorno/notte di 24

ore, garantendo così una funzione fisiologica ottimale. Per millenni l'essere umano ha vissuto nel rispetto dei cicli circadiani: giorno e notte, insieme alle stagioni, dettavano i ritmi della vita; i rumori presenti erano quelli della natura, degli animali, della voce umana; la vita si svolgeva in gran parte all'aria aperta.

Il consumo di cibo e la sete, l'attività locomotoria, il sonno e la veglia, le funzioni intestinali, la pressione sanguigna, i vari metabolismi, la temperatura corporea e altri elementi hanno dei ritmi precisi (3).

Nel suo trattato sulle erbe del 1632, John Wren descrisse i flussi quotidiani dei quattro umori-fluidi e il loro ritmo e ipotizzò quelli che sono i concetti moderni della neurobiologia circadiana, ovvero la presenza di un ordine inesorabile e ripetitivo delle nostre vite interne che governa i cicli quotidiani dello stato d'animo, dell'intelletto e delle abilità fisiche (4).

Nell'uomo, il ritmo circadiano più ovvio è il ciclo del sonno e della veglia. Questo ritmo è fondamentale se si pensa che durante il giorno la nostra fisiologia è dedicata prevalentemente ai processi catabolici per facilitare l'impegno con l'ambiente; di notte, viceversa, predominano le funzioni anaboliche, ovvero dedicate a crescita, riparazione e consolidamento.

Received: December 12, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: February 20, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Healthy Habits Academy

Via Bacci 21

51016 Montecatini Terme, Pistoia Italia

d.mariani@healthyhabits.it

Questi programmi contenuti nel nostro DNA stabiliscono un ordine temporale interno che ottimizza la nostra fisiologia. Al calare della sera, la nostra temperatura corporea si riduce e la melatonina viene secreta dall'epifisi per facilitare il sonno. Ma l'inizio del sonno è accompagnato anche dall'aumento della secrezione dell'ormone della crescita e della prolattina; poco prima dell'alba l'attivazione dell'asse adreno-corticotropico ci prepara invece alle esigenze fisiche e mentali del risveglio.

In poche parole, la nostra organizzazione fisiologica è necessaria e anticipatoria per fronteggiare le diverse situazioni della vita, permettendoci di assolvere al meglio i compiti dei vari e diversi possibili momenti della giornata o della notte, per sostenere il massimo sforzo o il riposo.

Il sistema circadiano di molte specie è sensibile ai cambiamenti stagionali nel ciclo naturale luce-buio. Ad esempio, i criceti e le pecore mostrano una durata dei livelli elevati di melatonina più lunga in inverno che in estate, i quali, a loro volta, influenzano i cambiamenti stagionali di: stato riproduttivo, colore del mantello e/o aumento di peso (5-7). L'evoluzione del nostro genoma non è diversa da quella di molti animali e il nostro interruttore è rappresentato dalla luce.

L'invenzione della luce artificiale, insieme all'industrializzazione, hanno modificato completamente il nostro ambiente di vita negli ultimi 150 anni.

Attualmente, nei Paesi sviluppati, le notti sono eccessivamente illuminate (luce di notte), mentre il giorno è principalmente trascorso al chiuso, e quindi le persone sono esposte a intensità di luce molto inferiori rispetto a quelle naturali di giorno e viceversa di notte. Nonostante l'impatto positivo della luce artificiale (non sarebbe più possibile vivere senza!), stiamo pagando un caro prezzo per il facile accesso alla luce durante la notte. Purtroppo, la disorganizzazione del nostro sistema circadiano, detta *chronodisruption* (CD), legata alle perturbazioni nel ritmo della melatonina, è associata a un'aumentata incidenza di diabete, obesità, malattie cardiache, deterioramento cognitivo e affettivo, invecchiamento precoce e di alcuni tipi di cancro. La relazione tra fotorecettori della retina e melanopsina in alcune cellule gangliari dimostra che l'intensità della luce, i tempi e il suo spettro sono fondamentali per mantenere l'orologio biologico correttamente funzionante (8-13). Risulta importante anche lo spettro della luce: la luce con forti componenti bianco-blu, emesse dalla luce a LED e dai dispositivi elettronici (tv, computer e smartphone), rappresenta un pericolo per la nostra salute e ne andrebbe limitata l'esposizione (14).

Chi abita negli agglomerati urbani è sottoposto a una sorta di inquinamento acustico costante: come la luce, anche il rumore è il frutto della rivoluzione industriale. Questo rumore di fondo continuo, a bassa informazione, a differenza del rumore naturale, favorente momenti di riflessione e tranquillità, è in grado di provocare danni alla nostra salute e il *Times* di

Londra ha addirittura definito il rumore "la peggiore piaga della vita contemporanea".

Gli effetti fisiologici del rumore ambientale sull'uomo sono ben documentati (15-17). Babisch ha riassunto gli effetti dello stress del rumore come segue: «Il rumore attiva l'asse ipofisi-corticale-surrenale e l'asse simpatico-midollare-surrenale, con alterazione (aumento) degli ormoni dello stress tra cui adrenalina, noradrenalina e cortisolo». Ciò è comprovato sperimentalmente oramai da tempo sia in corso di rumore acuto che cronico. Questi ormoni (definiti *ormoni dello stress*) sono utili se liberati al momento opportuno ma dannosi se liberati in modo continuo (18).

Altro capitolo fondamentale del pilastro ambiente è quello che concerne la qualità dell'aria. Questa è altrettanto importante rispetto agli alimenti che mangiamo perché, oltre a influenzare direttamente la salute dell'essere umano, riflette anche lo stato degli ecosistemi (19, 20).

L'inquinamento atmosferico causa fino a 7 milioni di morti premature all'anno e un numero ancora maggiore di ricoveri e inabilità per malattia. Negli ultimi 30 anni, numerosi studi hanno dimostrato che l'inquinamento atmosferico è causa di un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare e respiratoria sia negli adulti che nei bambini in tutto il mondo (21-24). Si pensi che l'inquinamento atmosferico è stato anche associato all'aumento del rischio di complicanze in gravidanza (25, 26).

Sorprendentemente il 60% di queste morti è attribuibile all'inquinamento delle case o dei luoghi di lavoro, ove inquinanti atmosferici interni sono: fumo di sigaretta, prodotti del tabacco e altri processi che rilasciano gas o particelle (come i gas derivanti dai combustibili usati nella cottura o nel riscaldamento) e, molto importante, la scarsa ventilazione intesa come ricambio d'aria. A quest'ultimo proposito, nel mondo "occidentale", i sistemi di condizionamento dell'aria, l'esposizione alla formaldeide, l'esposizione passiva al fumo di sigaretta e gli edifici sempre più sigillati contribuiscono in modo specifico ad aumentare i livelli di inquinamento dell'aria interna (27, 28).

Respirare all'aria aperta, avere momenti di silenzio nella natura e riposare profondamente nelle ore notturne sono situazioni indispensabili al mantenimento dell'equilibrio del nostro organismo. Sono queste situazioni, infatti, che attivano il sistema nervoso parasimpatico, inducendo rilassamento e contrastando l'eccesso di stress (da iperattivazione del sistema nervoso simpatico): erano le attività associate al tempo di pace nella nostra vita primordiale.

Se il clima ambientale è fondamentale, altrettanto lo è il nostro clima emozionale.

Giocare, coccolarsi, difendersi, consolarsi e curarsi reciprocamente sono abilità sviluppate in millenni di storia evolutiva che sono incise in modo indelebile nel nostro sistema limbico: queste situazioni sono in grado tutt'oggi di modificare significativamente la secrezione di molti ormoni.

Siamo animali sociali e abbiamo bisogno degli altri per i motivi sopracitati (29, 30).

La civiltà moderna e l'evoluzione (se così possiamo chiamarla) ci hanno portato, anche in questo caso, ad abbandonare sempre più le abitudini primordiali. La vita di oggi ci spinge all'abbandono delle relazioni fisiche e del contatto umano. Anche la medicina, con l'enorme costante progresso tecnologico-scientifico, prevede sempre meno tempo di relazione e contatto tra medico e paziente. Oggi sappiamo con certezza scientifica che il contatto umano, le parole, la compassione possono attivare nella mente di un paziente processi biochimici identici a quelli di un farmaco antidolorifico (31). Il sovraccarico tecnologico della medicina purtroppo ha drammaticamente coinciso con un impoverimento antropologico, con diminuzione della sua dimensione umana e solidaristica, e soprattutto provocato un progressivo distacco del medico dal paziente. L'empatia e le emozioni sono il nutrimento del benessere: saper e sapersi perdonare si sono rivelate condizioni di grande vantaggio per chi riesce a farlo. La scienza ha dimostrato che saper perdonare ci migliora la vita e molto probabilmente ce la allunga (32).

Come sempre, la storia della nostra evoluzione ci fornirebbe semplici soluzioni a problemi che ci paiono complessi.

Non possiamo permetterci, come abbiamo fatto negli ultimi cento anni, di modificare troppo velocemente le nostre abitudini e l'ambiente in cui viviamo, perché il nostro genoma non può riuscire ad adattarsi così velocemente senza andare incontro a disturbi e malattie.

Per cercare di vivere felici e in salute abbiamo bisogno di *persone* e non di *strumenti*... almeno per qualche altro millennio. Per pacificare l'anima abbiamo bisogno dell'amore dei nostri simili e per lenire il dolore e le preoccupazioni abbiamo bisogno di conforto di altri esseri umani. Conoscere la nostra evoluzione e quella delle abitudini radicate dentro di noi sarà un meccanismo di consapevolezza indispensabile da trasmettere alle prossime generazioni per evitare errori di percorso fatali. Non è mai troppo tardi per migliorare.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

- Ulrich RS. View through a window may influence recovery from surgery. *Science*. 1984;224:420-1.
- Health Council of the Netherlands and Dutch Advisory Council for Research on Spatial Planning, Nature and the Environment. Nature and health. The influence of nature on social, psychological and physical well-being. The Hague: Health Council of the Netherlands and RMNO 2004. Available at: <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/nature-and-health-influence-nature-social-psychological-and-physical-well-being>
- Curtis AM, Fitzgerald GA. Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Ann Med*. 2006;38:552-9.
- Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(8):649-61.
- Brainard GC, Petterborg LJ, Richardson BA, Reiter RJ. Pineal melatonin in syrian hamsters: circadian and seasonal rhythms in animals maintained under laboratory and natural conditions. *Neuroendocrinology*. 1982;35:342-8.
- Carr AJ, Johnston JD, Semikhodskii AG, Nolan T, Cagampang FR, Stirland JA, Loudon AS. Photoperiod differentially regulates circadian oscillators in central and peripheral tissues of the syrian hamster. *Curr Biol*. 2003;13:1543-8.
- Dardente H, Wyse CA, Birnie MJ, Dupré SM, Loudon AS, Lincoln GA, Hazlerigg DG. A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals. *Curr Biol*. 2010;20:2193-8.
- Haim A, Portnov BA. Light Pollution as a New Risk Factor for Human Breast and Prostate Cancers. Dordrecht: Springer Netherlands; The Netherlands 2013.
- De Beaune SA, White R. Ice Age Lamps. *Sci Am*. 1993;206:108-13.
- Nordhaus WD, Nordhaus WD. Do real-output and real wage measures capture reality? The history of lighting suggests not. In: Bresnahan TF, Gordon RJ, eds. *The Economics of New Goods*. Chicago, IL, USA: The University of Chicago Press 1994:27-70.
- Cinzano P, Falchi F, Elvidge CD. The first world atlas of the artificial night sky brightness. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 2001;328:689-707.
- Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: Physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res*. 2007;43:215-24.
- Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: Recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses*. 2004;63:588-96.
- Renard G, Leid J. The dangers of blue light: True story! *J Fr Ophtalmol*. 2016;39:483-8.
- Babisch W. Cardiovascular effects of noise. *Noise Health*. 2011;13:201-4.
- Babisch W. Stress hormones in the research on cardiovascular effect of noise. *Noise Health*. 2003;5:1-11.
- Jarup L, Dudley ML, Babisch W, HYENA Consortium. Hypertension and Exposure to Noise near Airports (HYENA): study design and noise exposure assessment. *Environ Health Perspect*. 2005;113(11):1473-8.
- Babisch W. The noise/stress concept, risk assessment and research needs. *Noise Health*. 2002;4:1-11.
- WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution—REVIHAAP project: technical report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2013.
- Haase D, Larondelle N, Andersson E, et al. A quantitative review of urban ecosystem service assessments: concepts, models, and implementation. *Ambio*. 2014;43(4):413-33.
- Fang Y, Naik V, Horowitz LW, Mauzerall DL. Air pollution and associated human mortality: the role of air pollutant emissions, climate change and methane concentration increases from the preindustrial period to present. *Atmos Chem Phys*. 2013;13(3):1377-94.
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1116-23.
- Dockery DW. Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution. *Environ Health Perspect*. 2001;109(Suppl 4):S483-6.
- Patel MM, Miller RL. Air pollution and childhood asthma: recent advances and future directions. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:235-42.
- Dockery DW, Pope CA 3rd. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*. 1994;15:107-32.
- Choi H, Rauh V, Garfinkel R, Tu Y, Perera FP. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environ Health Perspect*. 2008;116:658-65.



27. Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax*. 2000;55:518-32.
28. Yu BF, Hu ZB, Liu M, Yang HL, Kong QX, Liu YH. Review of research on air-conditioning systems and indoor air quality control for human health. *Int J Refrig*. 2009;32:3-20.
29. Jerath R, Crawford MW. How Does the Body Affect the Mind? Role of Cardiorespiratory Coherence in the Spectrum of Emotions. *Adv Mind Body Med*. 2015 Fall;29(4):4-16.
30. Decety J, Norman GJ, Berntson GG, Cacioppo JT. A neurobehavioral evolutionary perspective on the mechanisms underlying empathy. *Progr Neurobiol*. 2012;98(1):38-48.
31. Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom*. 2018;87(4):204-10.
32. Toussaint LL, Owen AD, Cheadle A. Forgive to live: forgiveness, health, and longevity. *J Behav Med*. 2012;35(4):375-86.

Ruolo del citrato nel metabolismo osseo

Giuseppe Vezzoli, Giulia Magni, Monica Avino, Teresa Arcidiacono

Unità di Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università Vita Salute San Raffaele, Milano - Italia

Role of Citrate in Bone Metabolism

Citrate is an organic compound involved in tricarboxylic acid cycle, regulation of acid-base balance, lipid metabolism and bone formation. The 90% of body citrate is deposited in bone tissue and is released with calcium ions during bone resorption; therefore, bone resorption contributes to maintain normal plasma levels of citrate together with kidney excretion. The parallel release of citrate and calcium from bones decreases the possibility of calcium-phosphate precipitation in soft tissues, as citrate can bind calcium ions in organic fluids. Citrate may also take part to the bone formation as it sustains the correct mineralization of bone organic matrix: its molecule binds calcium ions at the surface of hydroxyapatite nanocrystals and maintains the correct spatial disposition of nanocrystals, thus, stabilizing the structure of bone lamellae and sustaining biomechanical characteristics of bone tissue. Multiple studies observed that citrate administration significantly increased areal and volumetric bone mineral density at different locations of 1-2% per year and improved bone resorption markers as well. Therefore, it has been hypothesised a therapeutic role of citrate in osteoporosis; however, this role has to be better clarified to understand its real anti-fracture effect.

Keywords: Bone remodeling, Citrate, Citrate excretion, Hypocitratemia

Introduzione

Il citrato è un composto organico che è coinvolto in fondamentali processi metabolici nell'organismo umano. Il principale di questi è la produzione dei substrati energetici che avviene attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici del quale il citrato è un metabolita intermedio (Fig. 1). Il citrato è anche necessario per la regolazione del bilancio acido-base, il metabolismo lipidico e la formazione ossea (1-4). Dal punto di vista molecolare, il citrato è un acido organico tricarbossilico con peso molecolare di 189 D. I gruppi carbossilici della sua molecola hanno rispettivamente un pK di 3,13, 4,76 e 6,4; perciò il 95% del citrato è presente nel sangue come tricarbossilato, il 4% come dicarbossilato e l'1% come monocarbossilato (5). Il citrato circola nel torrente ematico libero da legame con le

proteine plasmatiche ed è quindi completamente disponibile per la filtrazione glomerulare. Circa il 75% del citrato filtrato viene riassorbito nel tubulo prossimale (Fig. 2) ed il 25% è escreto con le urine (3). Nel sangue circola però solo una piccola quota del citrato corporeo, perché il 90% è depositato nel tessuto osseo che rappresenta perciò l'organo dove viene conservato (6). Durante il riassorbimento il citrato viene rilasciato dallo scheletro e per questo motivo il metabolismo osseo contribuisce a mantenere i normali livelli plasmatici di citrato insieme all'escrezione renale. L'apporto alimentare ha invece scarsa influenza sui livelli plasmatici del citrato, anche se ogni giorno ne vengono ingeriti circa 4 grammi (21 mmoli) attraverso il consumo dei vegetali, soprattutto gli agrumi (7).

È noto come il citrato interagisca con gli ioni calcio nelle urine e nei tessuti molli per proteggere dalla precipitazione dei sali di calcio nei tessuti. In questo ambito, il citrato rappresenta un composto di estrema importanza anche per il tessuto osseo; esso viene infatti depositato tra i cristalli di apatite durante il processo di formazione ossea con lo scopo di mantenere il normale orientamento tridimensionale dei nanocristalli di apatite nelle lamelle ossee. Questa modalità di deposizione garantisce che il tessuto osseo sviluppi le sue tipiche proprietà biomeccaniche (8). Questo articolo illustra il ruolo del citrato nella formazione del tessuto osseo e le modalità di interazione del citrato con le altre componenti minerali del tessuto osseo.

Received: December 20, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: February 20, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Vezzoli MD
Unità di Nefrologia e Dialisi
Istituto Scientifico Universitario San Raffaele
Via Olgettina 60
20142 Milano, Italy
vezzoli.giuseppe@hsr.it

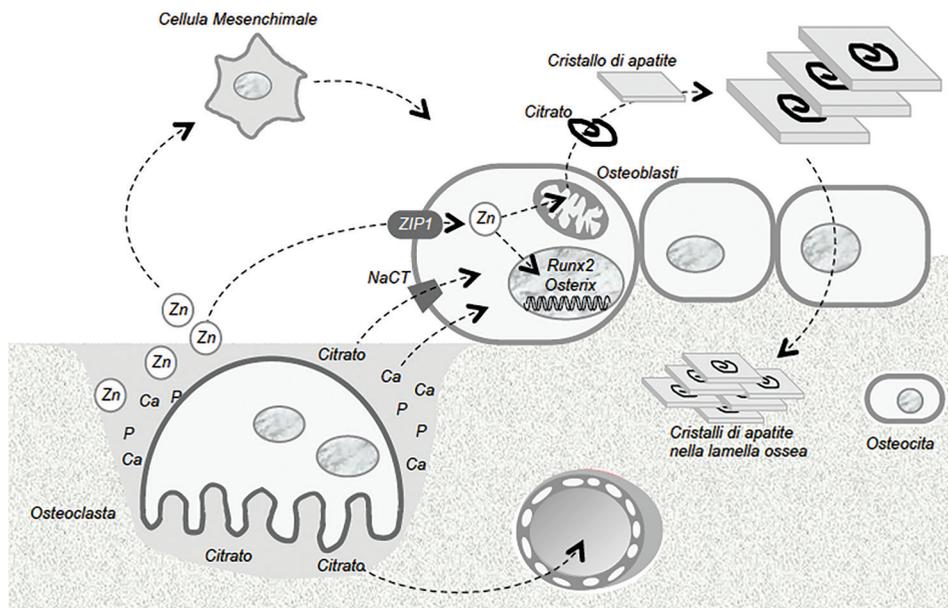


Fig. 1 - Schema del ciclo degli acidi tricarbossilici. Questo processo avviene nei mitocondri e genera energia attraverso la fosforilazione del GDP a GTP e la formazione di fattori riducenti NADH e FADH₂, che saranno poi utilizzati per la produzione di ATP; inoltre esso mette a disposizione della cellula diversi precursori utilizzabili nella gluconeogenesi, nella sintesi degli acidi grassi, del colesterolo e nella biosintesi dei nucleotidi.

Citrato e rimodellamento osseo

Il citrato rappresenta il 5% della componente organica del tessuto osseo e l'1-2% del tessuto osseo totale. La sua concentrazione nello scheletro è 5-20 $\mu\text{mol}/\text{grammo}$, mentre nei tessuti molli la concentrazione è $<1 \mu\text{mol}/\text{grammo}$, tranne nella prostata, dove sale a circa 10 $\mu\text{mol}/\text{grammo}$. Nello scheletro il citrato viene sottoposto ad un continuo ricambio che segue le fasi del rimodellamento osseo (9): esso viene perciò rimosso nel corso del riassorbimento e depositato nello scheletro dagli osteoblasti durante la deposizione di nuovo tessuto. Il citrato rilasciato dal tessuto osseo durante il riassorbimento viene riversato nel sangue e determina la concentrazione del citrato ematico. Viceversa, nel processo di costruzione delle lamelle ossee gli osteoblasti utilizzano il citrato che viene generato dal metabolismo cellulare (10-12). Il bilancio tra la quota di citrato rilasciata dallo scheletro e quella che viene usata per la sua costituzione dipende dalla disponibilità di citrato e dalle condizioni del rimodellamento osseo ed è possibile che il pool scheletrico di citrato diminuisca nel corso della vita soprattutto nei soggetti osteoporotici (13).

Oltre al citrato, il riassorbimento osseo provoca la liberazione di citochine, fattori di crescita (TGF β , IGF), proteine ossee morfogenetiche (BMP) e ioni calcio e zinco (14, 15). Queste sostanze stimolano l'attività osteosintetica degli osteoblasti e tra esse lo zinco sembra regolare la disponibilità di citrato per l'organizzazione tridimensionale delle lamelle ossee (Fig. 3) (12). Gli ioni zinco stimolano la differenzia-

zione in senso osteoblastico delle cellule mesenchimali e la produzione dei fattori di trascrizione osteogenetici Runx2 ed Osterix che a loro volta attivano l'espressione della proteina ZIP-1 sulla membrana plasmatica di queste cellule (12). La proteina ZIP-1 si comporta come un carrier che media l'influsso dello zinco negli osteoblasti; lo ione zinco nel citoplasma attiva la citrato-sintasi e la conseguente produzione di citrato che diventa così disponibile per essere depositato nelle lamelle del nuovo tessuto osseo (12). Il processo di deposizione prevede che almeno due dei residui carbossilici della molecola del citrato siano legati a ioni calcio prossimi alla superficie dei nanocristalli di idrossiapatite; il citrato risulta così inserito tra i nanocristalli secondo una disposizione che stabilizza la struttura delle lamelle ossee (16, 17). È stato calcolato che i gruppi carbossilici del citrato distino 0,3-0,45 nm dalla superficie dei nanocristalli e che il citrato copre l'idrossiapatite con una densità pari ad una molecola ogni 2 nm². Questa particolare interazione strutturale tra citrato ed apatite rende i nanocristalli meno idrofili e fa in modo che la dimensione dei cristalli di idrossiapatite non superi i 3 nm, una misura ritrovata in diversi vertebrati e che può essere considerata come ottimale per garantire le proprietà biomeccaniche dell'osso in termini di resistenza e resilienza (16-18). È verosimile che gli osteoblasti, oltre ad utilizzare il citrato da essi prodotto, possano riutilizzare il citrato interstiziale osseo sfruttando il lavoro dei carrier di membrana che trasportano il citrato nel loro citoplasma. A tale riguardo è stato osservato che i topi knockout per *SLC13A5*, codificante il carrier d'influsso NaCT (Fig. 2), sviluppano una ridotta massa

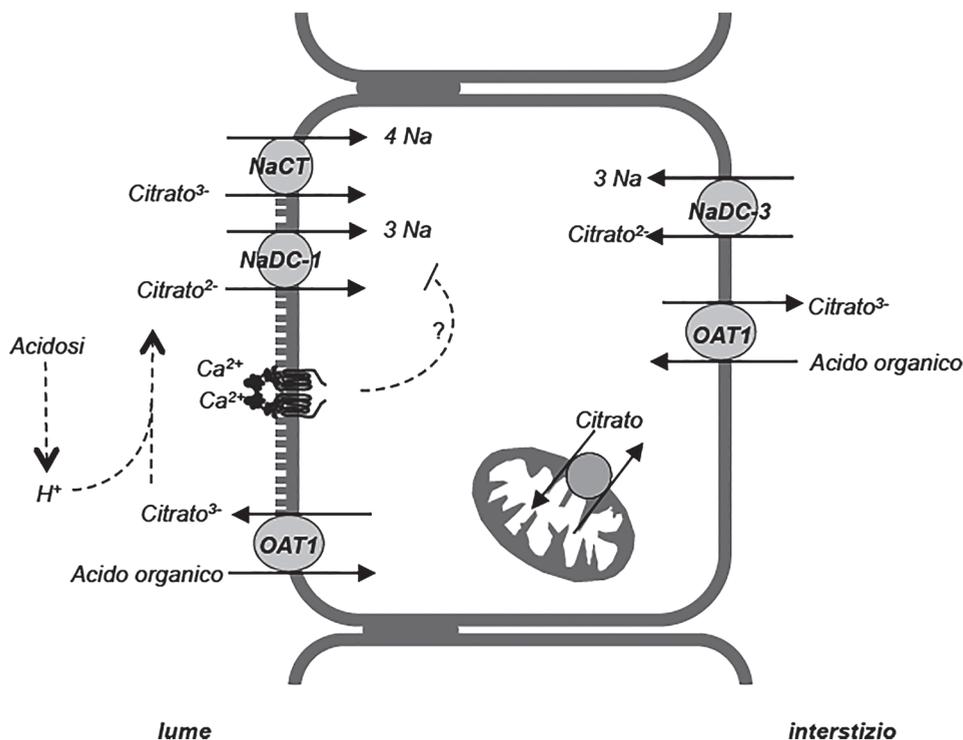


Fig. 2 - La membrana plasmatica della cellula tubulare prossimale possiede diversi carrier per trasporto del citrato e degli altri dicarbossilati (malato, chetoglutarato, succinato etc). Il carrier NaCT (SLC13A5, crom 17p13) trasporta nella cellula una molecola di citrato, come tri- o dicarbossilato, insieme a 4 ioni sodio. La membrana cellulare possiede anche due carrier NaDC (NaDC1 e NaDC3) che trasportano citrato nella cellula insieme a 3 ioni sodio. NaDC1 (SLC13A2, crom 17p13.2) è un carrier a bassa affinità, espresso sulla membrana apicale delle cellule tubulari prossimali e responsabile del riassorbimento renale del citrato e degli altri acidi dicarbossilici. NaDC3 (SLC13A3, crom 20q13.12) è un carrier ad alta affinità espresso sulla membrana basolaterale del tubulo prossimale ed è coinvolto nella escrezione degli acidi organici e nella eliminazione di farmaci o sostanze tossiche. OAT1 (SLC22A6, crom 11q12.3) è un carrier espresso sia sulla membrana apicale che basolaterale delle cellule tubulari prossimali che scambia un anione con un dicarbossilato; OAT1 secreta nel lume tubulare metaboliti endogeni, come i dicarbossilati, o esogeni come le sostanze tossiche o i farmaci.

Il riassorbimento del citrato sembra essere inibito dalla attivazione del recettore sensibile al calcio (CaSR) da parte degli ioni calcio presenti nel lume tubulare. Il meccanismo di questo effetto non è stato ancora chiarito e sembra dedicato ad accrescere l'escrezione di citrato nel caso di ipercalcemia.

Nei mitocondri, tre carrier consentono al citrato e agli altri dicarbossilati di attraversare la membrana mitocondriale. Il CTP (SLC25A1, crom 22q11.21) scambia citrato con un altro dicarbossilato ed è espresso nel rene; DIC (SLC25A10, crom 17q25.3) è stato trovato nei mitocondri di rene e scambia un dicarbossilato con uno ione fosfato, solfato o tiosolfato oppure con un altro dicarbossilato; OGC (oxoglutarate carrier; SLC25A11, crom 17p13.2), è uno scambiatore elettroneutro malato/dicarbossilato che è stato ritrovato nel rene.

ossea femorale mentre lo smalto nei denti è assente alla tredicesima settimana di vita (19).

Citrato e massa minerale ossea

Diversi studi nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato come la quantità e la qualità del tessuto osseo dipendano dalla disponibilità del citrato nell'organismo. Ceppi di ratto che svilupparono osteoporosi secondaria a cause come l'invecchiamento, l'ovariectomia e la somministrazione di acido retinoico, hanno manifestato una riduzione della concentrazione ematica di citrato e del contenuto di citrato nel tessuto osseo sia corticale che trabecolare (13). Un recente studio trasversale di coorte che includeva 87 soggetti normali (25 maschi and 62 femmine) ha osservato come la concentrazione plasmatica del citrato fosse correlata positivamente

con la densità minerale ossea lombare e femorale (13). Un altro studio che considerava un campione di 60 donne sane ha rilevato che l'escrezione del citrato fosse positivamente correlata con la densità minerale ossea radiale e con la concentrazione ematica della vitamina D, mentre era negativamente correlata con i valori del PTH plasmatico (20).

Oltre agli studi trasversali, anche gli studi di intervento hanno dimostrato che la somministrazione di citrato di potassio aveva un effetto positivo sulla mineralizzazione ossea. In uno di questi studi, il citrato di potassio è stato somministrato per os (60 mEq die) a 91 soggetti sani, che sono stati confrontati con 90 soggetti sani ai quali è stato somministrato placebo; in entrambi i gruppi i partecipanti avevano età maggiore di 65 anni, non erano affetti da osteoporosi ed assumevano vitamina D e calcio oltre al citrato o al placebo (21). Nel corso di due anni di follow-up, la



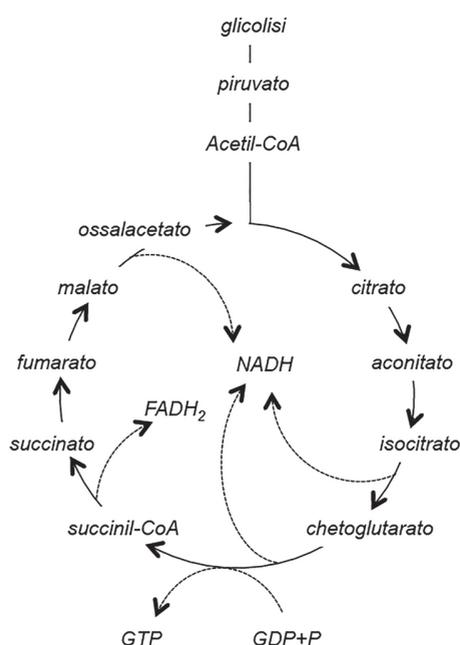


Fig. 3 - La formazione del tessuto osseo prevede la formazione dei cristalli di idrossipatite e la loro organizzazione in lamelle. Affinché il tessuto osseo possa sviluppare le tipiche caratteristiche biomeccaniche, i cristalli devono essere disposti secondo una architettura nella quale la molecola del citrato viene inserita tra i nanocristalli. Gli osteoblasti sono le cellule deputate a questa organizzazione e lo ione zinco è fondamentale per stimolare gli osteoblasti a produrre citrato per la osteosintesi.

BMD sia areale che volumetrica ha presentato un significativo aumento: la BMD areale misurata a livello femorale e lombare con la DXA era aumentata mediamente dell'1,7%; la BMD volumetrica esplorata con la pQCT era aumentata dell'1,3% in sede radiale e del 2% in sede tibiale; tuttavia, solo la componente trabecolare si mostrava significativamente aumentata e coinvolgeva nell'aumento sia il numero che il volume delle trabecole, a dimostrazione di un miglioramento della microarchitettura ossea (21). L'incremento dei valori di densità minerale ossea radiale era osservato anche in una casistica italiana di 109 pazienti con calcoli renali (51 uomini e 58 donne) trattati per due anni con 40 mEq di citrato di potassio (22) ed in uno studio americano su 161 donne in post-menopausa trattate con 30 mEq di citrato di potassio per un anno (23).

Anche i marcatori di riassorbimento osseo riducevano i loro valori dopo somministrazione di citrato. Uno studio su 22 donne osteopeniche italiane ha dimostrato come la idrossiprolina e la deossipiridinolina urinarie diminuivano significativamente di circa il 30% dopo 3 mesi di trattamento con citrato di potassio (0,8-1 g/kg die) (24). Uno studio su 83 donne americane affette da osteopenia post-menopausale ha osservato una diminuzione dell'escrezione urinaria di telopeptide N-terminale del collagene tipo I e dei livelli ematici del peptide N-terminale del procollagene

tipo I dopo un anno di trattamento con 40 mEq di citrato di potassio. Lo studio concludeva perciò che il turnover osseo era significativamente ridotto dalla terapia con citrato (25).

Effetti positivi sulla massa minerale ossea sono stati osservati anche dopo somministrazione di sostanze alcaline diverse dal citrato, come il bicarbonato di potassio o sodio. L'effetto osteogenetico del citrato sembra perciò spiegato dall'aumento del carico di alcali che potrebbe ridurre l'efflusso di calcio dall'osso e l'escrezione di calcio attraverso una maggiore disponibilità di valenze alcaline nell'organismo ed un più stretto controllo del pH ematico e della concentrazione ematica del bicarbonato (23, 26).

Influenza del metabolismo osseo sulla citratemia

In condizioni basali, i livelli plasmatici del citrato sono mantenuti tra 19 e 29 mg/l (100-150 μ mol/l) come risultato dell'escrezione renale e del riassorbimento osseo (27, 28). Un marcato riassorbimento osseo, come nei casi delle osteopatie ad elevato turnover, rilascia ioni calcio e citrato nel fluido extracellulare e contribuisce a mantenere normale la concentrazione plasmatica di calcio e citrato. Gli ormoni che sostengono il riassorbimento osseo, come il PTH e la 1,25(OH)₂ vitamina D, aumentano perciò le concentrazioni plasmatiche di calcio e citrato; mentre per motivi opposti la calcitonina riduce la citratemia e la calcemia. Anche l'acidosi sistemica aumenta la concentrazione plasmatica di citrato perché stimola gli osteoclasti a riassorbire osso oltre che le cellule tubulari prossimali a recuperare il citrato filtrato (27, 29). Sembra quindi che esista un andamento parallelo tra il citrato e il calcio plasmatici che può avere lo scopo di ridurre la probabilità di precipitazione dei sali di calcio-fosfato (idrossipatite o brushite) nei tessuti molli, dato che il citrato ha la capacità di legare gli ioni calcio nei fluidi organici rendendoli meno disponibili allo ione fosfato (o ossalato) ed alla formazione di sali poco solubili (30).

Conclusioni

Nella comune pratica clinica nefrologica, il citrato viene considerato come uno strumento diagnostico e terapeutico: viene infatti dosato nelle urine per esprimere il rischio di calcolosi renale e viene inoltre somministrato ai pazienti con calcolosi renale come sale di potassio e magnesio per prevenire le recidive. L'analisi della letteratura ha allargato questa prospettiva rivelando che il citrato interviene anche nella fisiopatologia osteo-scheletrica, un ambito che è stato fino ad oggi largamente ignorato. La variabile più interessante in ambito diagnostico sembra essere la citratemia, poiché essa viene influenzata dal riassorbimento osseo e potrebbe essere un marcatore del turnover osseo; purtroppo però, la citratemia non è stata studiata in modo sistematico nei pazienti con malattie ossee e per questo motivo non possiamo ancora attribuire ad essa un valore clinico e diagnostico specifico.

Anche la citraturia potrebbe essere un marcatore del riassorbimento osseo, ma ancora una volta gli studi sono insufficienti per trarre delle conclusioni definitive.

Il campo della terapia sembra essere viceversa più promettente. Come è ben noto, diversi trials clinici di piccole dimensioni hanno osservato che il citrato di potassio e magnesio previene le recidive di calcolosi renale (31); oltre a queste osservazioni, diversi studi hanno utilizzato il citrato nella terapia dell'osteoporosi. L'effetto anti osteoporotico del citrato può essere legato al carico alcalino che consegue alla sua assunzione, ma potrebbe anche essere dovuto ad un effetto diretto sulla funzione osteoblastica e sull'anabolismo osseo. Il citrato è infatti un composto fondamentale per la corretta organizzazione dei cristalli di idrossiapatite nelle lamelle ossee, ma sembra anche avere un effetto diretto sugli osteoblasti che ne limita le attività osteolitiche (32). Le percentuali di incremento della massa minerale ossea ottenute dopo somministrazione del citrato sono intorno all'1,5% per anno nelle diverse sedi ossee; perciò il citrato potrebbe essere un utile complemento alla terapia dell'osteoporosi in associazione ai farmaci anti riassorbitivi (denosumab, bisfosfonati) o anabolici (teriparatide, romosozumab). Potrebbe anche essere una utile terapia dell'osteopenia, quando i farmaci anti riassorbitivi possono essere giudicati eccessivi. Sulla base di queste considerazioni, da alcuni anni sono disponibili tra gli integratori alimentari dei preparati a base di citrato di sodio o potassio dedicati alla cura dell'osteoporosi. I pochi studi condotti hanno dimostrato che la posologia giornaliera del citrato dovrebbe essere di almeno 40 mEq/die (20 mmoli/die, pari a circa 4 grammi di citrato di potassio) per ottenere una risposta clinica sostanziale. Tuttavia, gli studi sui benefici ossei del citrato hanno considerato target surrogati come la massa minerale e i marker di turnover osseo, perché non sono stati valutati fino ad oggi i possibili effetti sulle fratture incidenti. Nonostante questo grosso limite, l'effetto sulla massa ossea lascia intendere un potenziale effetto benefico del citrato sulle fratture.

In conclusione, possiamo perciò attribuire al citrato un ruolo terapeutico nella prevenzione della calcolosi renale e nella terapia dell'osteoporosi; il ruolo del citrato nel metabolismo osseo deve però essere ulteriormente chiarito per poter capire se possiede un reale effetto anti-fratturativo.

Disclosures

Financial support: Authors declare no financial support.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone metabolism. *Front Bioscience* 2003;8:s1084-1106.
- Kaufman AM, Kahn T. Complementary role of citrate and bicarbonate excretion in acid-base balance in the rat. *Am J Physiol* 1988;255:F182-F187.
- Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983;244:F223-F234.
- Goraya N, Simoni J, Sager LN, et al. Urine citrate excretion as a marker of acid retention in patients with chronic kidney disease without overt metabolic acidosis. *Kidney Int* 2019;95:1190-1196.
- Brown JC, Packer RK, Knepper MA. Role of organic anions in renal response to dietary acid and base loads. *Am J Physiol*. 1989;257:F170-F176.
- Costello LC, Franklin RB. Plasma citrate homeostasis: How it is regulated; and its physiological and clinical implications. An important, but neglected, relationship in medicine. *HSOA J Hum Endocrinol* 2016;1;pii: 005.
- Kang DE, Sur RL, Haleblan GE, et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 2007;177:1358-1362.
- Ivanchenko P, Delgado-López JM, Iafisco M, et al. On the surface effects of citrates on nano-apatites: evidence of a decreased hydrophilicity. *Sci Rep* 2017;7:8901.
- Costello LC, Chellaiah M, Zou J, Franklin RB, Reynolds MA. The status of citrate in the hydroxyapatite/collagen complex of bone; and its role in bone formation. *J Regen Med Tissue Eng* 2015;3:4.
- Kenny A, Draskoczy P, Goldhaber P. Citric acid production by resorbing bone in tissue culture. *Am J Physiol*. 1959;197:502-504.
- Dixon TF, Perkins HR. Citric acid and bone metabolism. *Biochem J*. 1952;52:260-265.
- Fu X, Li Y, Huang T, et al. Runx2/Osterix and zinc uptake synergize to orchestrate osteogenic differentiation and citrate containing bone apatite formation. *Adv Sci* 2018;5:1700755.
- Chen H, Wang Y, Dai H, et al. Bone and plasma citrate is reduced in osteoporosis. *Bone* 2018;114:189-197.
- Herzberg M, Foldes J, Steinberg R, Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1990;5:251-257.
- M. Yamaguchi, M. Goto, S. Uchiyama, T. Nakagawa. Effect of zinc on gene expression in osteoblastic MC3T3-E1 cells: enhancement of Runx2, OPG, and regucalcin mRNA expressions. *Mol Cell Biochem* 2008;312:157-166.
- Hu YY, Rawal A, Schmidt-Rohr K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:22425-22429.
- Davies E, Müller KH, Wong WC. Citrate bridges between mineral platelets in bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111: E1354-E1363.
- Ivanchenko P, Delgado-López JM, Iafisco M, et al. On the surface effects of citrates on nano-apatites: evidence of a decreased hydrophilicity. *Sci Rep* 2017;7:8901.
- Irizarry AR, Yan G, Zeng Q. Defective enamel and bone development in sodium-dependent citrate transporter (NaCT) Slc13a5 deficient mice. *PLoS ONE* 2017;12:e0175465.
- Caudarella R, Miniero R, Rizzoli E, et al. Urinary citrate excretion in healthy women before and after menopause. *Ital J Mineral Electrolyte Metab* 1995;9:31-38.
- Jehle S, Hulter HN, Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:207-217.
- Vescini F, Buffa A, La Manna G, et al. Long-term potassium citrate therapy and bone mineral density in idiopathic calcium stone formers. *J Endocrinol Invest* 2005;28:218-222.
- Jehle S, Zanetti A, Muser J, et al. Partial neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3213-3222.
- Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC. Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2004;74:330-335.



25. Gregory NS, Kumar R, Stein EM, Alexander E, Christos P, Bockman RS, Rodman JS. Potassium citrate decreases bone resorption in postmenopausal women with osteopenia: A randomized double-blind clinical trial. *Endocr Pract* 2015;21:1380-1386.
26. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-1781.
27. Nielsen TT, Sorensen NS. Citrate in plasma and urine during total fasting. *Acta Med Scand* 1979;205:303-307.
28. Marangella M, Vitale C, Manganaro M, et al. Renal handling of citrate in chronic renal insufficiency. *Nephron* 1991;57:439-443.
29. Fraenkl SA, Muser J, Groell R, et al. Plasma citrate levels as a potential biomarker for glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:577-580.
30. Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, Nilsson MA. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc* 1993;7:381-390.
31. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10):CD010057.
32. Granchi D, Torreggiani E, Massa A, Caudarella R, Di Pompo G, Baldini N. Potassium citrate prevents increased osteoclastogenesis resulting from acidic conditions: Implication for the treatment of post-menopausal bone loss. *PLoS One* 2017;12:e0181230.

Praterie paradossali

Leonardo Mari

Farmacia dell'Ospedale del Mugello, Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Italia

*“È vagamente ipnotico il pensare che la fine vita di qualcuno rappresenti un'opportunità di vita per altri.
Questa è la realtà del paziente in attesa di trapianto, metafora di chi si nutre del filo d'erba reciso dalla falce.”*

Il prato

Il vento sull'erba accarezza bizzarro
gli steli flessibili di un lembo di terra.

Il fusto resiste, si piega a quel gioco
e ridendo riprende la sua massima altezza.

Ora da nord, freddo e radente
domani da sud, leggero e brioso

la luce del sole ogni giorno rischiarà
il gioco sereno del vento e dell'erba.

Solo la falce interrompe da sempre
quel gioco sereno alla luce del sole

e rende giustizia alla fame del bove
che mite digruma quel che ieri ondeggiava.

Commento a cura di Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

Una rubrica di nefrologia narrativa può effettivamente contenere una poesia che narra in poche righe ed attraverso eufemismi o meglio aforismi e metafore, concetti che normalmente potrebbero necessitare fiumi di parole per essere raccontati. Sento pertanto la necessità di provare a contestualizzare il concetto espresso nella poesia del poeta Leonardo Mari che descrive 'nel prato della vita', come tanti fili d'erba, gli uomini vivono la loro esistenza movendosi animati da un vento che non è mai lo stesso, sotto una luce che ogni giorno si rinnova. La falce, che inesorabile pone fine all'esistenza dell'uomo, a volte soddisfa il bisogno di chi può trarre beneficio dalla fine di una vita, come nel caso del trapianto (ovviamente non da donatore vivente).

Un cardiologo di Atlanta John Stone in una sua poesia intitolata 'Gaudemus igitur' (Godiamo dunque) (1), applica il concetto del 'trapasso' applicandolo alla formazione medica o infermieristica con i seguenti versi:

*“Poiché questa è la fine degli esami
Poiché questo è l'inizio delle prove”*

Il momento della transizione è visto in questo caso dal poeta J. Stone come passaggio dallo studiare all'essere effettivamente medico o infermiere. Nella pratica delle cure (dare e riceverle) medici e pazienti vedono le cose da prospettive assai diverse ma... il poeta prosegue i suoi versi scrivendo:

*“Poiché la morte farà l'esame finale
E tutti lo supereranno”*

Received: December 23, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: March 30, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Leonardo Mari
SoS Farmacia
Ospedale del Mugello
Viale della Resistenza, 60
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze - Italia
leonardo.mari.56@gmail.com

Bibliografia

1. Stone J. Renaming the streets. Baton Rouge, Louisiana State University Press, 1985.

Diagnosi e trattamento del rigetto acuto cellulo-mediato nel trapianto di rene

Aris Tsalouchos¹, Maurizio Salvadori²

¹Azienda USL Toscana Centro, SOS Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Cosma e Damiano, Pescia, Pistoia - Italia

²Professore di Nefrologia già Direttore di Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze - Italia

Diagnosis and treatment of acute cell-mediated rejection in kidney transplantation

The incidence of acute rejection of the kidney allograft in the world has been around 15% during the period between 2001 and 2003. It is clinically defined as an elevation in the level of serum creatinine by more than 0.3 mg/dL and is diagnosed by kidney biopsy. On pathologic examination, the interstitium of the allograft is diffusely edematous and infiltrated by CD4 and CD8 lymphocytes. Tubulitis occurs when the lymphocytes and monocytes extend into the walls and lumina of the tubules. Presence of leukocytes determines infection or antibody-mediated rejection. Typically C4d staining is negative. Other causes of acute allograft dysfunction included prerenal factors, interstitial nephritis, infection, acute tubular necrosis, toxicity by drugs, and obstruction in the urinary tract. The primary diagnostic assessments include history, especially adherence to immunosuppressive therapy, physical examination, blood and urine laboratory tests, measurement of the serum levels of the drugs, and ultrasonography. Diagnosis of acute cellular rejection depends on biopsy, CD20 staining for refractory cases, negative C4d staining, presence of markers of activating lymphocyte, and proteomic study. Treatment of acute cellular rejection in kidney transplant recipients include pulse steroid for the first rejection episode. It can be repeated for recurrent or resistant rejection. Thymoglobulin and OKT3 are used as the second line of treatment if graft function is deteriorating. Changing the protocol from cyclosporine to tacrolimus or adding mycophenolate mofetil or sirolimus might be effective. Prognosis depends on number of rejection episodes, the use of potent drugs, time of rejection from transplantation, and response to treatment.

Keywords: ATG, Diagnosis of acute rejection, Methylprednisolone, Pathology of acute rejection, T cell in acute rejection, Treatment of acute rejection

Introduzione

Il rigetto acuto cellulo-mediato o rigetto mediato dalle cellule T [T Cell-Mediated (cellular) Rejection, TCMR] è definito clinicamente come un declino della funzione renale del graft e diagnosticato da specifiche lesioni patologiche identificate con la biopsia renale.

Secondo i criteri di classificazione istologica della *Banff Foundation for Allograft Pathology*, il TCMR può essere caratterizzato da lesioni acute (TCMR-acuto), lesioni sospette (*borderline*) per rigetto acuto (TCMR-*borderline*) e lesioni croniche attive (TCMR-cronico attivo) (Tab. I) (1). L'evidenza istologica

di TCMR-acuto senza aumento della concentrazione sierica di creatinina è nota come rigetto subclinico.

Recentemente, sono stati identificati dei biomarcatori sierici e urinari, e quindi non invasivi, che possono individuare pazienti ad alto rischio di sviluppare rigetto acuto e con rigetto acuto in atto (2). Il vantaggio dell'utilizzo di questi biomarcatori nella pratica clinica è quello di prevedere il rigetto acuto in modo tale da potenziare preventivamente la terapia immunosoppressiva nei pazienti ad alto rischio e in più diagnosticare in modo precoce il rigetto, soprattutto quello subclinico, per impostare prima possibile il trattamento adeguato. Tuttavia, la limitazione dei biomarcatori non invasivi è quella di non riuscire a diversificare il TCMR dal rigetto anticorpo-mediato (Antibody-Mediated Rejection, AMR). Moderne tecniche di imaging funzionale sono inoltre promettenti nella diagnosi differenziale di rigetto acuto da altre cause di disfunzione del graft (3).

L'utilizzo degli attuali protocolli di terapia immunosoppressiva, di induzione e mantenimento, ha ridotto sensibilmente l'incidenza del TCMR (10-15%) che però continua a rappresentare una delle principali cause di disfunzione del graft a lungo termine, anche se non tutti gli episodi di rigetto

Received: November 27, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: February 27, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Salvadori
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Largo Brambilla, 3
50134 Firenze - Italia
maurizio.salvadori1@gmail.com

hanno lo stesso impatto (4). La maggiore gravità istologica e la presenza di episodi di rigetto tardivo (>3mesi post-trapianto) sono associate a risultati peggiori.

Nella prima parte di questa review riportiamo le manifestazioni cliniche di rigetto acuto, le caratteristiche radiologiche, i criteri istologici di diagnosi per il TCMR e i nuovi biomarcatori per il rigetto, mentre nella seconda parte discutiamo l’approccio terapeutico nei pazienti ad alto rischio di TCMR e il trattamento del TCMR sulla base della severità istologica.

Diagnosi

La diagnosi di rigetto acuto richiede un processo graduale che inizia con manifestazioni cliniche sospette e non di assoluta certezza, continua con l’esclusione di cause secondarie di disfunzione del graft e si conclude con l’esecuzione della biopsia renale che rappresenta il *gold-standard* per la diagnosi (Fig. 1).



Fig. 1 - Step diagnostici per rigetto acuto

Manifestazioni cliniche di rigetto acuto

Gli episodi di TCMR si verificano più comunemente entro il primo anno dopo il trapianto ed episodi di rigetto dopo questo periodo sono tipicamente dovuti alla mancata aderenza del paziente alla terapia immunosoppressiva di mantenimento o alla eccessiva riduzione della stessa.

Le manifestazioni cliniche del rigetto acuto sono comuni per il TCMR e l’AMR (5). Nella pratica clinica, il sospetto di rigetto acuto si pone nei pazienti che si presentano con disfunzione del graft caratterizzata dall’aumento dei valori di creatinina sierica (≥0.3 mg/dL rispetto al valore abituale), confermato con misurazioni seriate. In caso di rigetto, la disfunzione del graft è comunemente associata con la comparsa o con l’aumento del grado della proteinuria preesistente. Inoltre, il sospetto di rigetto acuto insorge nei pazienti con ritardata ripresa di funzionalità del graft (Delayed Graft Function, DGF), definita con la richiesta di dialisi nella prima settimana dopo il trapianto, che si prolunga oltre questo periodo.

La maggioranza dei pazienti con rigetto acuto è asintomatica con gli attuali regimi terapeutici. Tuttavia, manifestazioni cliniche simil-influenzali (febricola, astenia, malessere generale), contrazione della diuresi con comparsa di edemi declivi

e dolenzia in fossa iliaca nella sede del trapianto e/o tumefazione del graft, possono accompagnare la disfunzione del graft nei casi più gravi di rigetto.

La diagnosi differenziale con altre cause di disfunzione del graft è d’obbligo al momento della presentazione prima di eseguire la biopsia renale (Tab. I).

Tabella I - Diagnosi differenziale di disfunzione dell’organo

Prima settimana dopo il trapianto
Necrosi tubulare acuta
Rigetto iperacuto o accelerato
Complicanze urologiche
• <i>Ostruzione</i>
• <i>Deiscenza urinaria</i>
Trombosi vascolare
• <i>Arteriosa</i>
• <i>Venosa</i>
Ipovolemia
Primo anno dopo il trapianto
Rigetto acuto
Tossicità da inibitori della calcineurina
Ipovolemia
Complicanze urologiche
• <i>Ostruzione</i>
Infezioni
• <i>Pielonefrite batterica</i>
• <i>Infezioni virali</i>
Nefrite interstiziale
Recidiva di malattia renale
Dopo il primo anno
Rigetto acuto
Ipovolemia
Tossicità da inibitori della calcineurina
Complicanze urologiche
• <i>Ostruzione</i>
Infezioni
• <i>Pielonefrite batterica</i>
• <i>Infezioni virali</i>
Nefropatia cronica del trapianto
Recidiva di malattia renale
Stenosi dell’arteria renale
Malattia linfoproliferativa dopo trapianto

Tecniche di imaging nella diagnosi di rigetto acuto

L’utilizzo della diagnostica per immagini è utile *in primis* per escludere cause secondarie di disfunzione del graft. Inoltre, può potenziare il sospetto di rigetto con l’utilizzo delle più recenti tecniche di acquisizione funzionale del graft (3).

In caso di rigetto acuto, all’esame ecografico il graft può apparire di dimensioni aumentate a causa dell’edema e



ipoecogeno con perdita della differenziazione cortico-midollare e prominente delle piramidi, mentre gli indici di resistenza (IR) intraparenchimali possono essere aumentati (>0.80). Tuttavia, questo *pattern* ecografico può essere sovrapponibile a quanto osservato in corso di Necrosi Tubulare Acuta (NTA) e, pertanto, aspecifico di rigetto acuto (6).

Lo studio mediante ecografia con mezzo di contrasto (Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS) potrebbe dare delle informazioni utili sulla micro perfusione renale nettamente superiori alla stima della vascolarizzazione mediante color- e power-Doppler. In pazienti con rigetto acuto la CEUS può evidenziare un aspecifico ritardo nell'*enhancement* della corticale (6).

Grabner et al. (7) hanno mostrato, su modello animale, che un rilevamento più specifico di rigetto acuto con la CEUS è possibile marcando le microbolle con anticorpi in grado di riconoscere epitopi presenti sulla superficie cellulare di linfociti T che infiltrano il parenchima del graft in corso di TCMR. In questo modo l'ecogenicità del graft può essere sufficientemente aumentata per consentire una diagnosi affidabile di TCMR.

La risonanza magnetica (RM) funzionale è una metodica di recente introduzione nel campo dell'imaging che dà informazioni aggiuntive rispetto alla semplice morfologia senza utilizzare alcun mezzo di contrasto esogeno (8). A differenza dell'imaging di RM pesata in diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI), poco specifica per il rigetto acuto, la Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) RM sembra in grado di distinguere il rigetto acuto dalla NTA. La BOLD RM permette di misurare in modo indiretto e non invasivo lo stato d'ossigenazione del parenchima renale, sfruttando le proprietà paramagnetiche della desossiemoglobina. Studi preliminari hanno evidenziato che nei pazienti con rigetto acuto la midollare renale mostra maggiore ossigenazione rispetto alla midollare dei pazienti con NTA e alla midollare del rene trapiantato normale. Le due ipotesi proposte per questa differenza sono una riduzione dell'utilizzo dell'ossigeno e/o un incremento degli shunts cortico-midollari.

La glucose Chemical Exchange Saturation Transfer (gluco-CEST) RM è una nuova metodica che utilizza come mezzo di contrasto il D-glucosio.

Patologia

La già citata classificazione di Banff (1) classifica il rigetto acuto cellulo-mediato come è evidenziato nella Tabella II.

Per comprendere meglio la terminologia si deve intendere per tubulite (t) la presenza di cellule mononucleate nello spazio basolaterale dell'epitelio tubulare renale. A seconda dell'intensità delle lesioni, la tubulite può andare dal grado 0 al grado 3. L'infiammazione interstiziale (i), che è un marker frequente del TCMR, è rappresentata da segni di flogosi (cellule infiammatorie) in aree corticali non cicatriziali. Nuovamente si va dal grado 0 al grado 3 a seconda dell'intensità della flogosi nell'area interessata. L'arterite intimale o endoarterite (v) è caratterizzata dalla presenza di cellule

Tabella II - Classificazione di Banff del rigetto acuto TCMR

Grado I A	Flogosi interstiziale interessante >25% della corticale non sclerotica (i2 o i3) con tubulite moderata (t2) interessante 1 o più tubuli
Grado I B	Flogosi interstiziale interessante >25% della corticale non sclerotica (i2 o i3) con grave tubulite (i3) interessante 1 o più tubuli
Grado II A	Arterite lieve o moderata (v1) con o senza flogosi interstiziale e/o tubulite
Grado II B	Grave arterite intimale (v2) con o senza flogosi interstiziale e/o tubulite
Grado III	Arterite trans-murale e/o necrosi fibrinosi vascolare con arterite intimale con cellule mononucleate (v3), con o senza flogosi interstiziale e/o tubulite

I = infiammazione interstiziale; t = tubulite; v = arterite intimale o endoarterite

infiammatorie, soprattutto linfociti e monociti nello spazio sub-endoteliale di una o più arterie. Si va nuovamente dal grado 0 al grado 3. Nel grado 3 si ha la cosiddetta arterite trans-murale con necrosi delle cellule muscolari lisce e infiltrazione di linfociti nei vasi (9).

Biomarkers

Con tutti i dubbi sopra riportati esistono molecole che rappresentano biomarkers di rigetto acuto (TCMR). Sono sostanze che, qualora presenti nel ricevente, sono suggestive per la presenza di rigetto TCMR.

Esistono biomarkers nel pre-trapianto e biomarkers nella fase di rigetto acuto. I primi sono solo predittivi, i secondi hanno valore diagnostico. I biomarcatori diagnostici per TCMR e riportati in studi di proteomica sono evidenziati nella Tabella III. Si tratta di proteine presenti o nel sangue o nelle urine, frequentemente associate a TCMR. Tuttavia, la biopsia renale rimane ancora il *gold standard* diagnostico.

Terapia

In caso di TCMR, la biopsia renale è fondamentale perché la gravità istopatologica guida la scelta terapeutica.

Il rigetto *borderline* è rappresentato da un rigetto TCMR con lesioni molto modeste, trovato incidentalmente in biopsie protocollari, in assenza di segni clinici di rigetto. In pazienti con TCMR *borderline* molti preferiscono non trattare il rigetto. Tuttavia, se i livelli degli inibitori della calcineurina nel siero sono troppo bassi, è consigliato aumentarli fino a raggiungere range terapeutici. Il paziente va tuttavia attentamente sorvegliato perché da una situazione *borderline* non è escluso lo sviluppo di un rigetto acuto clinicamente e istologicamente manifesto.

Nella maggioranza dei pazienti con TCMR grado I A o I B, boli endovena di metilprednisolone da 500 mg, ripetuti fino a 3-5 volte, sono in grado di controllare il rigetto. È spesso opportuno aumentare le dosi dell'immunosoppressione di mantenimento.

Tabella III - Biomarkers di proteomica per rigetto acuto

Autore	Biomarker candidato	Fluido esaminato	Campioni	Esito valutato
Freue et al. (12)	TIN, LBP, CFD, MBL2, SERINA 10, AFM, KNG1, LCAT, SHBG, UMOD, PEDF, CD44	Plasma	32	AR
Sigdel et al. (13)	UMOD, PEDF, CD44	Urine	60	AR
Wu et al. (14)	NF-kB, STAT1, STAT3 ed altre 63 proteine	Plasma	13	AR
Loftheim et al. (15)	IGFB7, VASN, EGF, LG3BP	Urine	12	AR
Sigdel et al. (16)	HLA-DRB1, FGB, FGA, KRT14, HIST1H4B, ACTB, KRI7, DPP4	Urine	154	AR

AR = rigetto acuto; TIN = titin LBP = proteina legata ai lipidi; CFD = ; MBL2 = mannosio legato alla lectina 2; SERINA 10 = Inibitore protesico dipendente dalla proteina Z; AFM = forza atomica microscopica; KNG1 = kininogeno 1; LCAT = lecitina colesterolo aciltransferasi; SHBG = proteina legata all'ormone sessuale; UMOD = uromodulina; PEDF = pigmento derivato dal fattore epiteliale; CD44 = ; NF-kB = fattore nucleare kB; STAT1 = segnale di trasduzione e attivazione 1; STAT3 = segnale di trasduzione e attivazione 3; IGFB7 = fattore di crescita simil-insulinico 7; VASN = vasorina; EGF = fattore di crescita epidermico; LG3BP = proteina legante la galattina; HLA-DRB1 = ; FGB = precursore del fibrinogeno β ; FGA = precursore del fibrinogeno α ; KRT14 = keratina 14; HIST1H4B = membro della famiglia B dell'istone 1H4; ACTB = actina β ; KRT7= keratina 7; DPP4 = peptidasi di peptidica 4

Nei pazienti che presentino un TCMR acuto di grado I B senza lesioni croniche e nel primo periodo post-trapianto, molti preferiscono somministrare globuline antitimocitarie (rATG) in aggiunta ai boli di steroide (10). Il razionale di un trattamento aggressivo risiede nel fatto che organi affetti da tali rigetti vanno più frequentemente incontro a *outcomes* peggiori.

In pazienti con rigetto di grado II o III, in aggiunta ai boli di metilprednisolone vengono spesso associate rATG a dosi singole da 1,5 o 3 mg/kg fino ad arrivare a dosi totali di 5-10 mg/kg. Le dosi sono anche aumentate nel caso di rigetti di grado III.

Esistono pazienti che non possono ricevere trattamento con rATG perché allergizzati alle proteine di coniglio. Questo accade il più delle volte a pazienti già trattati in precedenza

con rATG. Tali pazienti possono facilmente andare incontro a malattia da siero. In tali pazienti al posto delle rATG è possibile somministrare un singolo bolo endovenoso di 30 mg di alemtuzumab (11).

In tutti i pazienti trattati con rATG o alemtuzumab si raccomanda di eseguire una profilassi antimicrobica e antivirale. Particolare attenzione va posta alla possibile insorgenza di infezioni da *Pneumocystis pneumoniae*, *Citomegalovirus* e virus erpetici.

Disclosures

Financial support: The Authors declare that no financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

- Roufousse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102(11):1795-814.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Biomarkers in renal transplantation: An updated review. *World J Transplant*. 2017;7(3):161-78.
- Köhnke R, Kentrup D, Schütte-Nütgen K, et al. Update on imaging-based diagnosis of acute renal allograft rejection. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;9(2):110-26.
- Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConmara MP, et al. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1650-61.
- Brennan DC, Alhamad T, Malone A. Clinical features and diagnosis of acute renal allograft rejection. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-renal-allograft-rejection?source=bookmarks_widget#H792385721. Accessed August 25, 2019.
- Jehn U, Schuette-Nuetgen K, Kentrup D, Hoerr V, Reuter S. Renal Allograft Rejection: Non invasive Ultrasound- and MRI-Based Diagnostics. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 Apr 10;2019:3568067.
- Grabner A, Kentrup D, Mühlmeister M, et al. Noninvasive imaging of acute renal allograft rejection by ultrasound detection of microbubbles targeted to T-lymphocytes in rats. *Ultraschall Med*. 2016;37(1):82-91.
- van Eijs MJM, van Zuilen AD, de Boer A, et al. Innovative perspective: gadolinium-free magnetic resonance imaging in long-term follow-up after kidney transplantation. *Front Physiol*. 2017;8:296.
- Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney meeting report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(17):28-41.
- Minervini MI, Torbenson M, Scantlebury V, et al. Acute renal allograft rejection with severe tubulitis (Banff 1997 grade IB). *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4): 553-8.
- Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, et al. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:141-3.
- Freue GV, Sasaki M, Meredith A, et al. Proteomic signatures in plasma during early acute renal allograft rejection. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(9):1954-1967.
- Sigdel TK, Kaushal A, Gritsenko M, et al. Shotgun proteomics identifies proteins specific for acute renal transplant rejection. *Proteomics Clin Appl*. 2010;4(1):32-47.
- Wu D, Zhu D, Xu M, et al. Analysis of transcriptional factors and regulation networks in patients with acute renal allograft rejection. *J Proteom Res*. 2011;10: 175-181.
- Loftheim H, Midtvedt K, Hartmann A, et al. Urinary proteomic shotgun approach for identification of potential acute rejection biomarkers in renal transplant recipients. *Transplant Res*. 2012;31;1(1):9.
- Sigdel TK, Salomonis N, Nicora CD, et al. The identification of novel potential injury mechanisms and candidate biomarkers in renal allograft rejection by quantitative proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):621-631.

Determinazione della numerosità campionaria

Francesco Franco, Anteo Di Napoli

Editorial Board Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi, Epidemiology & Statistics

Determining the sample size

Determining the adequate sample size for a clinical trial is crucial in the design of an epidemiological study. In fact the question about the number of subjects need to study is common for clinical investigators, because a correct sample size is fundamental to obtain reliable findings. The larger the sample size under study, the greater the chance of detecting, as statistically significant, a clinically important effect it exists. This issue is related to the precision and the power of a study in measuring the difference between treatments being studied, the validity and accuracy of a diagnostic test, the occurrence of a disease. However, conducting a study with an adequate sample size is fundamental not only in statistical terms, but also from an ethical point of view. It is unjustifiable to expose patients to the risks of a research if the study has not the necessary preconditions to obtain findings useful to substantial scientific progress. Calculating sample size depends on several issues, such as the type of sampling method, the type of the study, the desired power and level of confidence fixed for the study. The aim of this article is to summarize the criterions for defining the appropriate sample size and to present some examples of methods for its calculating.

Keywords: Confidence level, Power, Precision, Sample size

Introduzione

Una delle domande che tipicamente si sentono rivolgere statistici ed epidemiologi quando un clinico si accinge a scrivere il protocollo di uno studio è relativa al numero di soggetti da arruolare nel campione che dovrà studiare. Prudentemente, ma del tutto correttamente, la risposta che essi gli daranno non potrà che essere: dipende. Infatti il calcolo della numerosità campionaria è abbastanza complicato e necessita della disponibilità di diverse informazioni. In fase di pianificazione di uno studio è di fondamentale importanza mettere in relazione la dimensione campionaria con un grado di precisione prefissato (1).

Scopo del presente articolo è fare una sintesi dei criteri alla base del calcolo della numerosità campionaria e mostrare alcuni esempi di metodi per determinare la dimensione di un campione.

Criteri

In linea di massima si può affermare che il principio su cui si fonda il calcolo della dimensione campionaria è quello di rendere massima la probabilità di individuare la presenza di un effetto (protettivo o nocivo) di un trattamento e/o di un intervento con ragionevole certezza, cioè in maniera statisticamente significativa.

In generale, più grande è il campione, più precisi e attendibili saranno i risultati, a patto che il campionamento sia realizzato con un metodo corretto e sapendo che indagini su campioni di grandi dimensioni sono più costose e richiedono più tempo. Come sempre *in medio stat virtus*. I soggetti arruolati devono essere di numerosità sufficiente affinché un effetto clinicamente significativo lo sia anche dal punto di vista statistico. Anche se meno frequentemente, si può verificare il problema opposto, vale a dire che si arruoli un numero di soggetti talmente elevato da rendere statisticamente significativo un effetto privo di significatività clinica.

A questo riguardo l'arruolamento di un numero adeguato di soggetti ha anche una rilevanza etica che deve essere tenuta in considerazione quando si progetta una ricerca. Infatti, uno studio sottodimensionato che, pertanto, molto probabilmente non consentirà un progresso nelle conoscenze scientifiche, potrebbe esporre inutilmente delle persone a interventi potenzialmente rischiosi; analogamente, uno studio sovradimensionato esporrebbe ai medesimi rischi un numero ancor più grande di persone al solo fine di conferire a un effetto osservato una significatività statistica che surrogi

Received: November 30, 2019

Accepted: December 31, 2019

Published online: March 09, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Franco
Via Francesco Tovaglieri, 329 scala C
00155 Roma - Italia
franco_francesco@fastwebnet.it

quasi artificiosamente la difficile dimostrazione di una chiara significatività clinica.

Senza contare che sottodimensionare o sovradimensionare uno studio ha anche implicazioni economiche; nel primo caso si spreca risorse per effettuare uno studio che già in partenza ha poche possibilità di dimostrare la presenza di un effetto; nel caso invece di uno studio sovradimensionato, il consumo non necessario di risorse si verifica sostanzialmente per definizione.

Nel precedente articolo (2), nel quale era stata fatta una breve rassegna di alcuni esempi di campionamento probabilistico e non probabilistico, si introduceva il problema della scelta della dimensione campionaria, cruciale per il successo di uno studio analitico.

Alla base del calcolo della dimensione campionaria appropriata vi è proprio la necessità di riuscire a cogliere in maniera statisticamente significativa la più piccola differenza rilevante dal punto di vista clinico tra i trattamenti in studio. Per questo motivo, al fine del corretto dimensionamento di un campione è indispensabile che il clinico definisca in maniera esplicita, anche in termini quantitativi, quali sono gli obiettivi che lo studio si prefigge; in particolare, quant'è la differenza che si aspetta di osservare tra i gruppi a confronto, ad esempio quanto miglioramento ci si aspetta da una nuova terapia da introdurre rispetto a chi assume farmaci già correntemente utilizzati. Va da sé che l'entità dell'effetto di interesse da rilevare negli studi comparativi è molto importante, in quanto se si desidera rilevare una piccola dimensione dell'effetto è necessario un campione più grande. Ad esempio, se aumenta la distanza assoluta tra la media dell'ipotesi nulla e la media proposta per l'ipotesi alternativa, il campione necessario si riduce. A tal fine è indispensabile avere una stima del parametro nel gruppo di controllo rispetto a quello al quale viene ad esempio somministrata la nuova terapia oggetto dello studio.

Anche la varianza dell'esito nella popolazione in studio è fondamentale nella determinazione della dimensione campionaria, in quanto più la varianza è grande, maggiore sarà la numerosità richiesta. Nel precedente articolo, oltre ad accennare anche a questo aspetto, si faceva riferimento ad altri parametri, a partire dalle due tipologie di errore che si possono commettere nel testare le ipotesi di uno studio. In particolare: l'errore di tipo I (α), commesso quando si rifiuta l'ipotesi nulla H_0 della non differenza tra gruppi a confronto, per affermare la presenza di una differenza in realtà inesistente; l'errore di tipo II (β), commesso quando si accetta l'ipotesi nulla H_0 della non differenza tra gruppi a confronto, quando invece essi sono differenti.

Proprio da queste due possibili tipologie di errore, legate alle inferenze suggerite dai risultati di uno studio, derivano altri due elementi indispensabili per stabilire la numerosità campionaria: il livello di confidenza e la potenza dello studio.

Il livello di confidenza definisce l'intervallo di valori entro il quale si può essere "ragionevolmente" sicuri che l'effetto

rilevato non sia dovuto al caso; di solito è fissato al 95%, valore che corrisponde a un p-value (p) di 0.05. Il p-value esprime la probabilità di commettere un errore di tipo I (α), misurando la probabilità che la differenza osservata tra gruppi a confronto possa essere dovuta al caso, se l'ipotesi nulla è vera. Se si sceglie un livello di confidenza più elevato del 95% nel rilevare un effetto desiderato, è necessaria una maggiore dimensione del campione, in quanto il livello di confidenza dipende dall'errore standard che a sua volta cresce col reciproco della numerosità campionaria.

La potenza dello studio, o potenza statistica, rappresenta il complemento a 1 dell'errore di tipo II ($1-\beta$) e misura la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla H_0 (non differenza tra gruppi a confronto) quando essa è falsa e di accettare, quindi, l'ipotesi alternativa H_1 (differenza tra gruppi a confronto) quando essa è vera. Di solito si ritiene accettabile un errore di II tipo non superiore a 0.20 corrispondente a una potenza dello studio pari a 0.80. Il campione necessario aumenta se aumenta la potenza richiesta ($1-\beta$ aumentato). Si tenga presente che esiste una relazione ben precisa tra α , β e numerosità campionaria, in quanto quando due dei tre valori sono noti, l'altro è determinato. Per un dato livello di significatività α , all'aumentare della dimensione del campione, si ridurrà β (aumenta la potenza dello studio). Per una data dimensione campionaria, al crescere del livello di significatività α diminuirà β (aumenta la potenza dello studio), mentre al decrescere di α aumenterà β (diminuisce la potenza dello studio).

Nel calcolo della corretta dimensione campionaria il ricercatore deve allora specificare i valori relativi alla varianza attesa, all'alfa desiderato (errore di tipo I), alla più piccola differenza clinicamente rilevante e, di solito, al beta desiderato (errore di tipo II) (3).

Il calcolo della dimensione campionaria, quindi, svolge un ruolo di fondamentale importanza nel garantire il successo degli studi clinici.

Una corretta dimensione campionaria non solo assicura la validità delle sperimentazioni cliniche, ma assicura anche che le sperimentazioni pianificate avranno la potenza desiderata per rilevare correttamente una differenza clinica significativa se tale differenza esiste davvero (4).

Il calcolo della dimensione campionaria dipende dal tipo di studio epidemiologico che si vuole intraprendere: descrittivo, osservazionale o controllato randomizzato. A ogni tipo di studio corrisponde una specifica formula di calcolo della dimensione campionaria, per il reperimento e la descrizione della quale si rimanda alla letteratura specializzata e ad alcuni articoli esemplificativi in materia di campionamento (5).

Di seguito si riportano tre esempi di calcolo della dimensione campionaria nei casi di: schema di campionamento casuale semplice senza ripetizione, schema di campionamento casuale semplice con ripetizione e schema di campionamento casuale semplice da una popolazione con numerosità molto elevata.

Esempio 1

Nel 2010 uno studio effettuato su una popolazione di 5.000 persone (uomini e donne) nella fascia di età 30-70 anni ha rilevato una prevalenza di coronaropatia pari al 6%. Volendo effettuare nel 2020 nella stessa popolazione una stima campionaria della prevalenza di coronaropatia accettando un errore (E) del 2% quanti soggetti dovranno essere esaminati se la stima derivante dal campione deve cadere entro 2 punti percentuali rispetto alla vera prevalenza, con un livello di confidenza (1- α) pari al 95%?

Disegno (schema) di campionamento: campionamento casuale semplice senza ripetizione

- N** = 5.000 (numero di persone nella popolazione, uomini e donne, nella fascia di età 30-70 anni)
z = 1,96 (quantile della normale standardizzata corrispondente al livello di confidenza (1 - α) = 95%)
p = 6% (prevalenza derivata da uno studio precedente)
q = (1-p) = 0,94
E = 2% (errore ammesso per la stima derivante dal campione)

$$n = \frac{z^2 * p * q * N}{E^2 * (N - 1) + z^2 * p * q} \quad [5]$$

$$n = \frac{1,96^2 * 0,06 * 0,94 * 5.000}{0,02^2 * (5.000 - 1) + 1,96^2 * 0,06 * 0,94} = 489$$

Con un campione di 489 persone appartenenti alla fascia di età 30-70 anni, tratte con uno schema di campionamento casuale semplice senza ripetizione da una popolazione di 5.000 persone della stessa fascia di età, vi sarà una probabilità del 95% che i risultati del campione siano validi con un margine d'errore del 2%.

Esempio 2

Disegno (schema) di campionamento: campionamento casuale semplice con ripetizione

- z** = 1,96 (quantile della normale stand. corrispondente al livello di confidenza (1 - α) = 95%)
p = 6% (prevalenza derivata da uno studio precedente)
q = (1-p) = 0,94
E = 2% (errore ammesso per la stima derivante dal campione)

$$n = \frac{z^2 * p * q}{E^2} \quad [5]$$

$$n = \frac{1,96^2 * 0,06 * 0,94}{0,02^2} = 542$$

Con un campione di 542 persone appartenenti alla fascia di età 30-70 anni, tratte con uno schema di campionamento

casuale semplice con ripetizione da una popolazione di 5.000 persone della stessa fascia di età, vi sarà una probabilità del 95% che i risultati del campione siano validi con un margine d'errore del 2%.

Esempio 3

Si vuole pianificare un esperimento su un nuovo farmaco per la cura di una patologia X. Dati preliminari sull'utilizzo del nuovo farmaco suggeriscono una attenuazione o scomparsa dei sintomi patologici nel 90% dei casi mentre con l'utilizzo del farmaco standard (utilizzato come controllo) tale percentuale risulta essere pari all'80%. Quanti pazienti bisogna includere nel gruppo dei trattati con il nuovo farmaco e in quello dei trattati con il farmaco standard per rilevare questo miglioramento del 10% dovuto all'utilizzo del nuovo farmaco con un livello di significatività pari al 5% (e quindi un livello di confidenza del 95%) ed una potenza del 90%?

Disegno (schema) di campionamento: campionamento casuale semplice da una popolazione con numerosità molto elevata

- z $_{\alpha}$** = 1,96 (quantile della normale stand. per l'errore alfa)
z $_{\beta}$ = 1,282 (quantile della normale stand. per l'errore beta)
p $_0$ = 80% (% di attenuazione o scomparsa dei sintomi patologici con il farmaco standard)
p $_1$ = 90% (% di attenuazione o scomparsa dei sintomi patologici con il nuovo farmaco)
 π = (p $_0$ + p $_1$)/2 = 0,85
E = 2% (errore ammesso per la stima derivante dal campione)

$$n > \left\{ \frac{z_{\alpha} * \sqrt{[2 * \pi * (1 - \pi)]} + z_{\beta} * \sqrt{[p_0 * (1 - p_0) + p_1 * (1 - p_1)]}}{p_1 - p_0} \right\}^2 \quad [1]$$

$$n > \left\{ \frac{1,96 * \sqrt{[2 * 0,85 * (1 - 0,85)]} + 1,282 * \sqrt{[0,8 * (1 - 0,8) + 0,9 * (1 - 0,9)]}}{0,9 - 0,8} \right\}^2 = 266$$

Per rilevare un miglioramento del 10% dei casi con una attenuazione o scomparsa dei sintomi patologici dovuto all'utilizzo del nuovo farmaco con un livello di significatività pari al 5% (e quindi un livello di confidenza del 95%) ed una potenza del 90% occorre reclutare almeno 266 pazienti per gruppo.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Armitage P, Berry G. *Statistica Medica, metodi statistici per la ricerca in Medicina*, Terza Edizione. Milano: Mc Graw-Hill Libri Italia 1996;6:199-210.
2. Franco F, Di Napoli A. Metodi di campionamento negli studi epidemiologici. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche*. 2019;31:171-4.
3. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. *Epidemiologia, Biostatistica e Medicina Preventiva*. II ed. Napoli: EdiSES. 1996;12:219-22.
4. Chow SC, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. II Ed. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC. 2008;preface:ix-x.
5. Kasiulevičius V, Šapoka V, Filipavičiūtė R. Sample size calculation in epidemiological studies. *Gerontologija*. 2006;7(4): 225-31.
6. Di Orio F. *Statistica medica, le basi quantitative della ricerca biomedica*. Roma: Carocci editore. 1998;9:222-6. ISBN 978-88-430-10769

Stima della portata della fistola artero-venosa mediante termodiluizione nei pazienti in emodialisi cronica: esperienza monocentrica

Enrico Varricchio¹, Alessandro Puntoni¹, Domenico Giannese², Claudia Mannucci¹, Piera Serio¹, Raffaele Caprioli², Alberto Lippi², Maria Francesca Egidi², Adamasco Cupisti¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa - Italia

²U.O. Nefrologia Trapianti e Dialisi, AOUP, Pisa - Italia

Flow estimate of arteriovenous fistula by thermodilution in patients on chronic hemodialysis: monocentric experience

Purpose: Vascular access surveillance in hemodialysis is today an important challenge for nephrologist. Low blood flow is a risk factor for development of thrombosis of native fistula or graft.

The aim of the study is to evaluate the correspondence between flow measurements by thermodilution and Color Doppler, and to identify flow rate values using the Blood Temperature Monitor (BTM) method in the case of stenosis.

Methods: We evaluated 29 patients on chronic hemodialysis. The evaluations of blood flow with BTM were performed during the first hour of the hemodialysis session. All patients underwent a Color Doppler of vascular access within 10 days from the BTM measurements.

Results: The mean vascular access flow calculated with BTM resulted 1142 ± 700 mL/min and there was a correlation with Color Doppler data 1199 ± 644 mL/min ($p = 0,0001$ $r = 0,829$). The flow of patients with hemodynamically significant stenosis was 332 ± 92 mL/min with a minimum value of 270 mL/min and a maximum value of 440 mL/min.

Conclusions: The correspondence between thermodilution and Color Doppler supports the implementation of intradialytic evaluation of the vascular access blood flow with the BTM method. Thermodilution allows to identify earlier patients with high risk of vascular access failure and the need for further diagnostic and therapeutic investigations.

Keywords: Arteriovenous fistula, Blood Temperature Monitor, Hemodialysis, Stenosis, Thermodilution

Introduzione

La sorveglianza dell'accesso vascolare è ad oggi un'importante sfida per il nefrologo in emodialisi. Il malfunzionamento dell'accesso vascolare riduce l'efficienza dell'emodialisi e la bassa portata è un fattore di rischio per lo sviluppo di trombosi e la definitiva perdita dell'accesso vascolare (1, 2). La salvaguardia di una fistola artero-venosa (FAV) ben funzionante

mediante il costante monitoraggio del flusso è una premessa essenziale per raggiungere l'adeguatezza dialitica e il mantenimento della FAV.

Le Linee Guida 2006 della National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) indicano che una sorveglianza della fistola, sia essa nativa o protesica, può permettere in caso di stenosi un tempestivo intervento correttivo e migliorare così la pervietà del vaso e diminuire l'incidenza dell'ostruzione. Le stenosi emodinamicamente significative infatti riducono il flusso, aumentano le turbolenze nel lume e spingono le piastrine contro la parete del vaso, favorendone l'attivazione (3).

Oltre alle tecniche dirette come l'Eco-Color-Doppler (ECD) ci sono anche tecniche indirette di misurazione del flusso della FAV che possono essere eseguite direttamente al letto del paziente durante il trattamento emodialitico.

Le tecniche impiegate sono la termodiluizione, la diluizione a ultrasuoni, la dialysance ionica e l'ottocodiluizione. Tutte queste si basano sulla formula introdotta da Kriivitski, che prevede la stima del flusso dell'accesso vascolare

Received: January 08, 2020

Accepted: January 20, 2020

Published online: March 09, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Enrico Varricchio
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa
Via Roma 67
56126 Pisa- Italia
enricobn@alice.it

invertendo le linee ematiche arteriosa e venosa durante il trattamento (4). A oggi, il metodo di riferimento per la misurazione del flusso durante l'emodialisi è rappresentato dalla diluizione a ultrasuoni. Comunque i dati di Lopot dimostrano che il ricircolo ottenuto con termodiluizione è un metodo alternativo ed efficace nella valutazione del flusso e l'affidabilità del test può essere aumentata raddoppiando il numero di misurazioni (5).

La misurazione con termodiluizione mediante il sistema "Blood Temperature Monitor" (BTM) si ottiene riducendo la temperatura del dialisato di circa 2,5-3° per circa 5 minuti, per cui si riduce anche la temperatura del sangue che ritorna nel versante venoso; la quota di sangue a minore temperatura viene poi rilevata da un sensore termico per ottenere la stima del ricircolo della FAV. Il ricircolo ottenuto con BTM include anche la quota del ricircolo cardiopolmonare, che può essere, però, annullato se vengono presi in considerazione sia i valori di ricircolo ottenuti con linee in posizione normale sia quelli ottenuti con linee in posizione invertita (2, 6).

Le Linee Guida KDOQI per gli accessi vascolari raccomandano una sorveglianza almeno mensile con le attuali tecniche di misurazione del flusso e di valutare un'ulteriore indagine con fistolografia se la portata scende sotto i 600 mL/min nei graft e sotto i 500 mL/min nelle FAV native o se la portata ha un decremento maggiore del 25% in quattro mesi, ponendo l'accento sull'importanza del monitoraggio e dell'andamento del flusso nel tempo.

Le tecniche di misurazione del flusso sia dirette che indirette, non sono mutuamente esclusive (3). L'ECD offre numerosi vantaggi perché è in grado di eseguire anche una valutazione anatomica dei vasi e consente di vedere anche le stenosi iniziali che difficilmente causano riduzione di flusso e di individuare la sede di eventuali stenosi. L'ECD può anche chiarire la causa della stenosi (iperplasia intimale, trombi parietali, cicatrici in sede di

venipuntura, ecc.) (7, 8). Inoltre l'ECD rispetto all'angiografia ha minori costi e minore invasività e non utilizza il mezzo di contrasto iodato.

L'obiettivo di questo studio è quello di stimare la corrispondenza tra la misurazione del flusso con BTM e con ECD e di individuare valori di portata calcolata con la metodica BTM (QaBTM) corrispondenti a una stenosi emodinamicamente significativa.

Metodi

Lo studio è monocentrico e osservazionale e include pazienti con età >18 anni, in emodialisi cronica e portatori di FAV nativa o protesica, clinicamente stabili da almeno 3 mesi.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in emodialisi portatori di catetere venoso centrale o in dialisi eseguita con monoago e i pazienti con infezioni dell'accesso vascolare in atto o che non hanno fornito il consenso alle procedure previste dallo studio.

Della popolazione di 111 pazienti in emodialisi, sono stati selezionati 29 pazienti (10F e 19M), età 62 ± 13 anni, età dialitica 41 ± 36 mesi, 6 portatori di FAV protesica e 23 portatori di FAV nativa. Per ogni paziente sono stati riportati peso di inizio e di fine dialisi e i parametri ematochimici, emoglobina, albuminemia a inizio dialisi e Kt/V. Inoltre, sono stati valutati i seguenti parametri intradialitici: distanza in centimetri tra i due punti di incannulazione della fistola, pressione arteriosa e pressione venosa del circuito, flusso sangue (Qb) e ricircolo eseguito con "Blood Temperature Monitor" (RBTM) su dispositivi Fresenius 5008 con linea arteriosa e venosa in posizione normale e con linea arteriosa e venosa in posizione invertita. Il Kt/V è stato calcolato mediante Online Clearance Monitoring (OCM) presente sul dispositivo Fresenius 5008 (Tab. 1).

Tabella 1 - Parametri ematochimici e dialitici dei pazienti valutati nello studio

	Media \pm DS	Mediana (IQR)
Emoglobina (g/dL)	10,3 \pm 1,2	10,3 (1,5)
Albuminemia (g/dL)	3,9 \pm 0,2	4 (0,4)
Ricircolo linee posizione normale (%)	11 \pm 4	11 (6)
Ricircolo linee posizione invertita (%)	32 \pm 11	30 (14)
Flusso sangue prescritto (Qb) mL/min	285 \pm 36	300 (0)
Ricircolo cardiopolmonare (%)	30 \pm 14	27 (24)
Pressione arteriosa linee posizione normale (mmHg)	-124 \pm 35	-132 (44)
Pressione venosa linee posizione normale (mmHg)	127 \pm 24	125 (20)
Pressione arteriosa linee posizione invertita (mmHg)	-146 \pm 33	-157 (31)
Pressione venosa linee posizione invertita (mmHg)	136 \pm 25	135 (15)
Kt/V	1,21 \pm 0,19	1,26 (0,3)
Incremento ponderale interdialitico (kg)	2,6 \pm 1	1,8 (1,5)
Distanza aghi (cm)	6,3 \pm 2,8	5 (2,75)

Il calcolo della portata dell'accesso vascolare e del ricircolo cardiopolmonare misurati tramite la percentuale del ricircolo ottenuto con il BTM sono stati eseguiti con le seguenti formule (6):

$$Q_{abTM} = \frac{1 - R_{BTMx}}{R_{BTMx} (1 - C_{PRbtm})} \times Q_{bx}$$

$$C_{PRbtm} = \frac{R_{BTMn} (1 - R_{BTMx})}{R_{BTMx} (1 - R_{BTMn})} \times \frac{Q_{bx}}{Q_{bn}}$$

Dove il Q_{abTM} è la portata dell'accesso vascolare calcolata con BTM, il C_{PRbtm} è il ricircolo cardiopolmonare calcolato con BTM, il R_{BTMn} è il ricircolo calcolato con linee in posizione normale, il R_{BTMx} è il ricircolo calcolato con linee in posizione invertita, il Q_{bn} è il flusso sangue con linee in posizione normale e il Q_{bx} è il flusso sangue con linee in posizione invertita. I parametri necessari per il calcolo della portata dell'accesso vascolare (Q_{abTM}) sono stati rilevati durante la prima ora della seduta emodialitica. Il calcolo è stato eseguito tramite il BTM, considerando il ricircolo e il Q_b su linee arteriosa e venosa in posizione sia normale che invertita. La valutazione è stata ripetuta due volte e il dato finale è stato calcolato con la media dei due risultati ottenuti tramite la formula descritta precedentemente.

Tutti i pazienti sono stati poi inviati a eseguire un ECD dell'accesso vascolare in un giorno interdialitico entro massimo 10 giorni dalle misurazioni eseguite in dialisi. La portata della FAV all'ECD è stata misurata a livello dell'arteria brachiale e tutte le misurazioni sono state eseguite in cieco da due radiologi esperti. Sono state valutate le relazioni tra la misurazione del flusso dell'accesso vascolare sia con BTM che con ECD e l'entità del ricircolo, l'efficacia dialitica (Kt/V) e i valori pressori del circuito.

Dei 29 pazienti selezionati per lo studio sono stati analizzati i dati di 26, poiché in 3 pazienti il calcolo del Q_{abTM} non era affidabile: in particolare, sono stati esclusi dallo studio i pazienti con abnormi valori di portata stimata superiori a 5.000 mL/min.

Dei 26 pazienti esaminati, in 13 i dati documentavano una stenosi all'ECD e del gruppo dei pazienti con stenosi 4 avevano una stenosi emodinamicamente significativa.

La diagnosi di stenosi emodinamicamente significativa all'ECD è stata formulata in base alla presenza dei due criteri principali e di almeno un criterio addizionale.

Criteri principali:

- Riduzione del lume vascolare >50%
- PSV ratio: rapporto tra il PSV nel tratto stenotico e il PSV nel tratto pre-stenotico. Si considera diagnostico un valore >2.

Criteri addizionali:

- Calcolo della portata a livello dell'arteria omerale. Si considera diagnostico un Q_a <500 mL/min su FAV native o <600 mL/min su FAV protesiche
- Diametro residuo del vaso <2 mm (7).

Sulla base dei referti dell'ECD i pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base alla segnalazione e alla significatività delle stenosi documentate con la metodica ECD.

I tre gruppi erano caratterizzati da: assenza di stenosi (AS), stenosi non emodinamicamente significativa (NES) e stenosi emodinamicamente significativa (ES).

Tra questi sono state ricercate eventuali differenze in termini di ricircolo, Q_{abTM} , Q_b , Kt/V e portata calcolata sull'arteria brachiale con l'ECD.

I risultati sono riportati come media \pm deviazione standard. La correlazione lineare di Pearson è stata usata per analizzare la correlazione tra i valori della portata della FAV ottenuti con il BTM e quelli ottenuti con ECD. Per il confronto tra i pazienti divisi secondo presenza e significatività della stenosi sono stati impiegati i seguenti test statistici: ANOVA one way e t-test per le variabili continue. È stato considerato statisticamente significativo il valore di p inferiore a 0,05.

Risultati

La portata dell'accesso vascolare calcolata con BTM è stata di 1.142 ± 700 mL/min, simile alla portata dell'accesso vascolare calcolata con la metodica ECD 1.199 ± 644 mL/min.

Esiste una buona corrispondenza tra le due metodiche, come mostrato nella Figura 1.

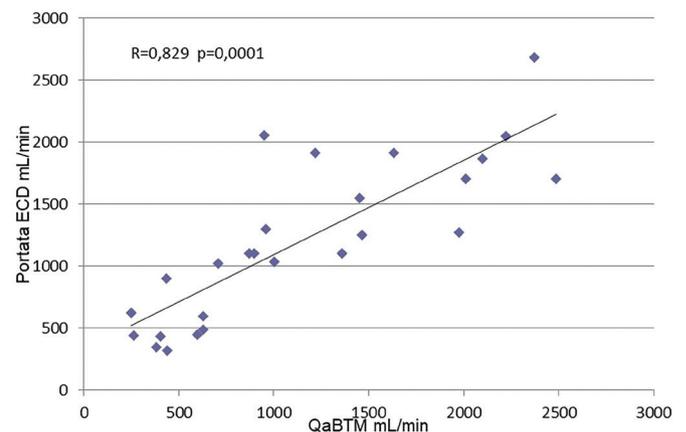


Fig. 1 - Correlazione lineare tra la portata calcolata con BTM (Q_{abTM}) e la portata calcolata con Eco-Color-Doppler (portata ECD).

Nella Tabella II sono riportati i dati relativi ai pazienti dei 3 gruppi: assenza di stenosi (AS), stenosi non emodinamicamente significativa (NES) e stenosi emodinamicamente significativa (ES). Esiste una significatività statistica tra i gruppi per il flusso calcolato con ECD, per il Q_{abTM} , per il ricircolo a linee invertite, per il Q_b e per il Kt/V (Fig. 2).

In particolare, i soggetti con stenosi emodinamicamente significativa avevano valori di portata all'ECD e di Q_{abTM} inferiori sia rispetto ai soggetti con stenosi non emodinamicamente significativa sia rispetto a quelli senza stenosi. Il ricircolo a linee invertite dei soggetti con stenosi emodinamicamente significativa era superiore sia rispetto ai soggetti con stenosi non emodinamicamente significativa sia rispetto a quelli senza

TABELLA II - Parametri valutati nei pazienti senza stenosi, con stenosi non emodinamicamente significativa e con stenosi emodinamicamente significativa della fistola artero-venosa o graft all'Eco-Color-Doppler

Stenosi	Assente	Emodinamicamente non significativa	Emodinamicamente significativa	p
Flusso Eco-Color-Doppler (mL/min)	1449 ± 600	1179 ± 594	432 ± 135 b*	0,015
Flusso con BTM (mL/min)	1368 ± 735	1175 ± 555	332 ± 92 a*	0,02
Ricircolo linee normali (%)	13 ± 4	9 ± 3	10 ± 5	0,09
Ricircolo linee invertite (%)	30 ± 10	28 ± 8	46 ± 7 b**	0,0061
Flusso sanguigno prescritto (Qb) (mL/min)	300 ± 20	281 ± 28	245 ± 64 a	0,02
Pressione arteriosa linee normali (mmHg)	125 ± 28	129 ± 40	110 ± 37	0,65
Pressione venosa linee normali (mmHg)	126 ± 19	129 ± 22	122 ± 43	0,89
Pressione arteriosa linee invertite (mmHg)	160 ± 18	162 ± 20	117 ± 40	0,05
Pressione venosa linee invertite (mmHg)	131 ± 17	138 ± 20	147 ± 54	0,56
Kt/V	1,27 ± 0,18	1,20 ± 0,19	1,06 ± 0,17 a	0,047
Distanza aghi (cm)	5,23 ± 1,74	6,89 ± 3,37	1 ± 0,08	0,12

a = p<0,05, b = p<0,01 vs AS, * = p<0,05, ** = p<0,01 vs NES

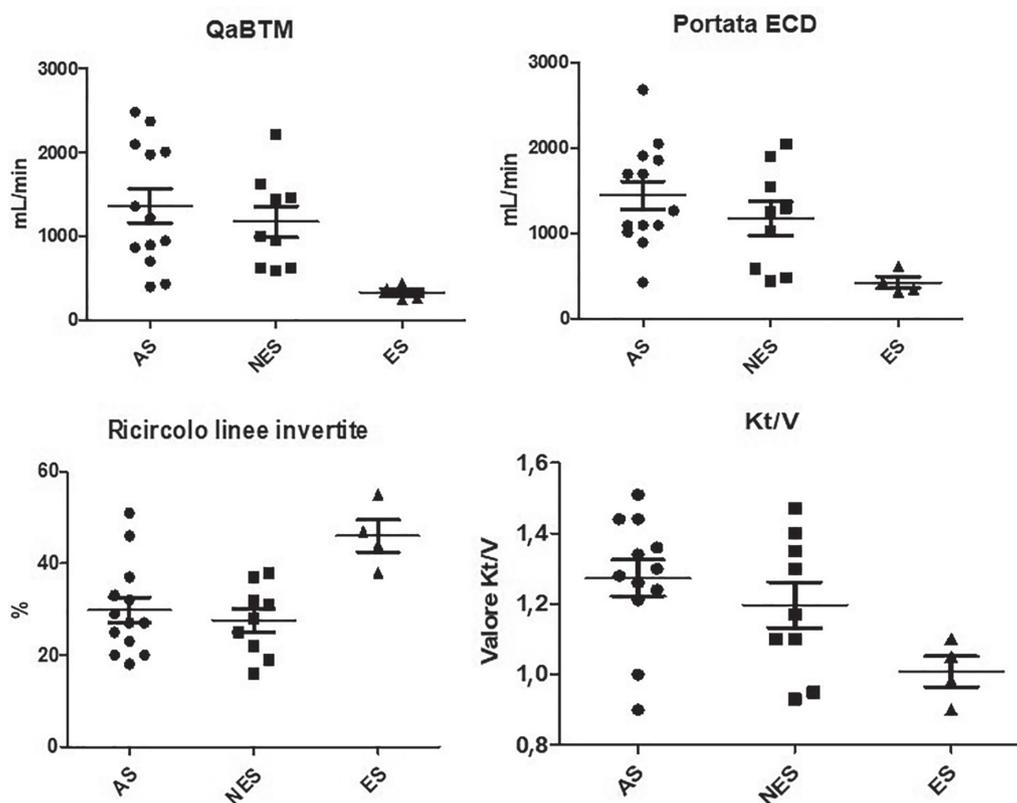


Fig. 2 - Portata calcolata con BTM (QaBTM), portata calcolata all'Eco-Color-Doppler (portata ECD), ricircolo calcolato a linee invertite e Kt/V nei pazienti divisi in base all'assenza di stenosi (AS), alla presenza di stenosi non emodinamicamente significativa (NES) e stenosi emodinamicamente significativa (ES)

stenosi. Inoltre i soggetti con stenosi emodinamicamente significativa avevano un Kt/V inferiore ai soggetti senza stenosi.

Abbiamo poi confrontato il gruppo AS con il gruppo NES.

Nei 13 pazienti senza stenosi all'ECD la portata calcolata con BTM era di 1368 ± 735 mL/min e con ECD di 1449 ± 600 mL/min. Nei 9 pazienti con stenosi non emodinamicamente significativa la portata calcolata con BTM era di 1175 ± 555 mL/min e quella calcolata con ECD di 1179 ± 594 mL/min.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di portata tra i due gruppi per nessuna delle due metodiche prese in considerazione.

Inoltre dai nostri dati non emerge nessuna differenza statisticamente significativa neanche per gli altri parametri dialitici, come il Kt/V , il ricircolo a linee invertite e il Q_b .

Discussione

I risultati di questo studio confermano che i valori di flusso della FAV calcolati mediante BTM sono sovrapponibili a quelli calcolati con ECD.

Il coefficiente di correlazione tra le due metodiche emerso dai nostri dati ($R = 0,829$; $p = 0,0001$) è in linea con quello di altri studi presenti in letteratura, in particolare quello del gruppo francese di Mathieu Sacquépée ($R^2 = 0,86$) (9) e quello di Marques ($R = 0,851$) (8).

Il BTM offre informazioni preziose al nefrologo non solo perché consente di calcolare il flusso dell'accesso vascolare, ma anche perché il calcolo del ricircolo può dare informazioni importanti sulla pervietà della fistola. Tuttavia, il ricircolo calcolato a linee in posizione normale non sempre risulta alterato in presenza di stenosi. Infatti, dai nostri dati si evince che solo il ricircolo misurato a linee invertite è aumentato nei pazienti con stenosi emodinamicamente significativa con un valore medio del 46%.

Una spiegazione di questo fenomeno è stata fornita da Schneditz, secondo cui, negli accessi con stenosi tra il sito di puntura arterioso e venoso, il flusso bypassa la stenosi attraverso la circolazione extracorporea. Quindi, in tal caso, non è possibile rilevare un aumento del ricircolo, se misurato a linee in posizione normale. Invece con linee in posizione invertita, il flusso sanguigno forzato attraverso la stenosi si adegua alle resistenze offerte dal vaso, per cui il ricircolo avrà un valore più alto (6). In ogni caso, misurazioni seriate nel tempo permettono anche di monitorare l'andamento del Q_a rispetto a una singola misurazione.

Le Linee Guida KDOQI sugli accessi vascolari del 2006 suggerivano ulteriori indagini per rilevare la presenza di stenosi quando si riscontra un decremento del Q_a maggiore del 25% rispetto a un valore basale di 1.000 mL/min.

Attualmente c'è molto dibattito in letteratura sulla determinazione di un valore soglia che possa essere predittivo di stenosi emodinamicamente significative.

Nel nostro studio, il Q_a BTM dei pazienti con ES è stato di 332 ± 92 mL/min, con un valore minimo di 270 mL/min e un valore massimo di 440 mL/min e tutti avevano delle stenosi >60% all'ECD. Un recente studio del 2018 identificava un Q_a <583 mL/min nelle FAV distali come valore soglia ottimale nel predire stenosi (10) e Tessitore et al identificavano un Q_a <750 mL/min calcolato con diluizione a ultrasuoni (11). In una review della letteratura del 2014, Tessitore (12) mostrava

che, nelle fistole, un Q_a <900 mL/min aveva una sensibilità dell'88% e un valore predittivo positivo del 66% nel rilevare stenosi. Se la soglia di Q_a invece era <500 mL/min la sensibilità era del 59% e il valore predittivo positivo dell'83%.

In 9 pazienti l'ECD segnalava una stenosi non emodinamicamente significativa, in quanto non erano soddisfatti tutti i criteri descritti prima. In questi pazienti erano riportate stenosi del 50% circa e, nonostante sia il Q_a BTM che la portata rilevata all'ECD fossero lievemente più bassi rispetto a quelli dei pazienti che non avevano stenosi, non sono state rilevate differenze tra questi due gruppi.

La termodiluizione può essere impiegata con successo per il monitoraggio della FAV in dialisi. Il BTM, rispetto al Doppler, non ha costi aggiuntivi, non è operatore-dipendente, si può eseguire durante il trattamento emodialitico senza prolungare il tempo di transito del paziente in ospedale e non richiede attrezzature specifiche che non siano già integrate in alcuni monitor di dialisi. Va inoltre segnalato che la procedura di calcolo del ricircolo a linee invertite è oggi facilitata dall'uso del Twister, un device che consente di invertire le linee del paziente senza disconnetterle manualmente (10).

In ogni caso, il BTM non è sostituibile all'ECD nel rilevamento delle iniziali stenosi che non danno ancora alterazioni significative di flusso e nella definizione della sede e dell'entità del problema. L'ECD infatti caratterizza la stenosi e il suo impatto sul flusso e le ultime Linee Guida spagnole del 2017 raccomandano l'utilizzo dell'ECD come primo esame di imaging, anche senza conferma fistelografica, per porre indicazione di angioplastica (PTA) elettiva, se è presente una stenosi emodinamicamente significativa. D'altro canto, l'ECD è operatore-dipendente e richiede personale addestrato che non sempre è reperibile nei centri dialisi. Invece la fistelografia, nonostante rappresenti il gold standard nella diagnosi di stenosi, è raccomandata nel caso in cui l'indagine ecografica non sia diagnostica e se persiste il sospetto di stenosi emodinamicamente significativa (13). Il principale limite dello studio è rappresentato dal piccolo numero dei pazienti provenienti da un unico centro. Inoltre, anche se l'ECD è stato eseguito a distanza di pochi giorni dalla misurazione del flusso in dialisi, non possiamo eliminare completamente le differenze dovute al diverso stato di idratazione.

Nel complesso, il nostro studio conferma l'utilità del Q_a BTM come primo approccio diagnostico che però non è mirato a sostituire, ma, piuttosto, ad integrare le tecniche dirette di misurazione del flusso. Questo consente di definire la tempistica della sorveglianza dell'accesso vascolare e favorisce una migliore selezione dei pazienti che necessitano di ulteriori indagini.

Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support either from public, private or charity organisations.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. Badr B, Bories P, Marais P, et al. Transonic, thermodilution, or ionic dialysance to manage vascular access: Which method is best? *Hemodial Int.* 2014;18(1):127-35.

2. Schneditz D, Kaufman AM, Levin N. Surveillance of Access Function by the Blood Temperature Monitor. *Semin Dial.* 2003;16(6):483-7.
3. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S248-73.
4. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int.* 1995; 48(1):244-50.
5. Lopot F, Nejedlý B, Sulková S, Bláha J. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *J Vasc Access.* 2004;5(1):25-32.
6. Schneditz D, Wang E, Levin NW. Validation of haemodialysis recirculation and access blood flow measured by thermodilution. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(2):376-83.
7. Malik J, Kudlicka J, Novakova L, Adamec J, Malikova H, Kavan J. Surveillance of arteriovenous accesses with the use of duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S28-32.
8. Guedes Marques M, Ibeas J, Botelho C, Maia P, Ponce P. Doppler ultrasound: a powerful tool for vascular access surveillance. *Semin Dial.* 2015;28(2):206-10.
9. Sacquépée M, Tivollier JM, Doussy Y, Quirin N, Valéry JC, Cantin JF. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation: blood temperature monitoring thermodilution and doppler debimetry. *Nephrol Ther.* 2012; 8(2):96-100.
10. Choi YJ, Lee YK, Park HC, et al. Prediction of vascular access stenosis: Blood Temperature Monitoring with the Twister versus static intra-access pressure ratio. *PLoS One.* 2018;13(10): e0204630.
11. Tessitore N, Bedogna V, Gammaro L, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(2):331-41.
12. Tessitore N, Bedogna V, Verlato G, Poli A. Clinical access assessment. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S20-7.
13. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, et al. Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. *Nefrologia.* 2017;37 Suppl 1:1-191.

C'era una volta e poi? Un'altra storia

Gian Paolo Speroni

Già Professore Associato Corso di Laurea in Chimica Generale e Inorganica all'Università degli Studi di Firenze - Italia

Once upon a time and then? Another story

A retired professor of chemistry with his nephropathy that led him to attend a pre-dialysis clinic writes to his doctor, in a cross-section of Italian life from the post-war period to today, some truly wise and important concepts:

- in every field, for the existence of a good functioning of the whole supply chain, order, identity of views and wisdom are needed
- the true professional, even if he knows about medicine, should not give a patient a medicine or recommend a therapy only because a “machine” told him that a parameter of his analysis is altered, but he must speak with the patients, knowing their medical history well, to know more about them, such as the life they live, the profession they exercise, the culture, the family in which they live, all things that contribute to make the weak point of the disease more evident
- the most important gift that a teacher must possess, but above all a doctor and a health worker, is to be able to inspire confidence as it is ultimately the thing that helps and that leads to hope for the future.

Keywords: Discipline, Knowing, Order, Responsibility, Speaking, Trusting, Understanding

Ho sentito la necessità di scrivere queste righe per una domanda che mi è stata fatta e una strana coincidenza che si è verificata.

Alcuni giorni fa ho telefonato a un simpatico e molto bravo medico dell'Ospedale di Borgo San Lorenzo, il dottor Marco Lombardi, del quale sono un paziente, e mi sono accorto che quella mattina era piuttosto arrabbiato a causa della caotica situazione in cui si trovava, che non gli permetteva di lavorare come avrebbe voluto.

Sosteneva di essere stressato e talvolta amareggiato per la complessità attuale del lavoro di specialista, per la burocrazia imperante e per l'organizzazione non ottimale.

Al termine della chiacchierata mi ha chiesto se, ai miei tempi, anche a Chimica ci fosse questa situazione. Lo stesso giorno, sul quotidiano “La Nazione” di Firenze, ho trovato un articolo del giornalista M. Brambilla, intitolato “Se ora l'asino va alla lavagna”, in cui si stigmatizzava la poca cultura degli

italiani e soprattutto di quelle persone che occupano posti di prestigio e responsabilità ai quali è affidato il bene della Nazione.

Io sono un ex docente di Chimica Generale e Inorganica dell'Università di Firenze, ormai in pensione da diversi anni, che ha iniziato la carriera scolastica nel 1941 e che ha terminato con la laurea in Chimica nel 1960.

Ho dovuto ripetere la terza media a causa di un'infezione polmonare che mi ha tolto dalla scuola, ma mi ha mandato a divertirmi in Val di Fassa per tre mesi.

I primi anni delle elementari sono stati un po' tormentati a causa delle nefandezze della guerra, ma hanno svegliato anzitempo le capacità conoscitive di noi ragazzi e ci siamo potuti rendere conto, da subito, delle grandi difficoltà in cui si trovavano i nostri genitori e, dai loro discorsi, di tutte le persone preposte a obblighi di grande importanza.

Eravamo cresciuti in fretta, ma non tanto da non farci giocare. Ci divertivamo con povere cose sostituendo i giocattoli belli e costosi con l'aiuto di una grande fantasia, andavamo volentieri anche a scuola, perché si poteva stare in compagnia dei nostri coetanei e io ho avuto la fortuna di trovare dei maestri che ci facevano divertire e che erano, al contempo, dei fenomeni per la semplicità con cui riuscivano a essere non solo insegnanti, ma veri e propri maestri di vita.

Nel ventennio fascista, a parte le varie defaillance, la scuola era tenuta in grande considerazione e lo stesso valeva per la disciplina, l'ordine, la puntualità e l'educazione, non

Received: January 04, 2020

Accepted: January 21, 2020

Published online: March 31, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Gian Paolo Speroni
Via A. Gramsci, 22
50037 Scarperia, Firenze - Italia
presso lombardim@tin.it

facendo mancare quei soldi che servivano per poter avere i testi gratuitamente e, in alcuni casi, per i ragazzi meno abbienti, anche tutto ciò che riguardava la cancelleria.

Dopo aver ottenuto la laurea, sono stato sei mesi all'università di Monaco di Baviera con una borsa di studio, ho fatto diciotto mesi di servizio militare e ho iniziato la carriera universitaria nel 1963.

Durante il corso di laurea, il soggiorno in Germania e la cosiddetta "naia", mi sono potuto rendere conto che, se non si studia, non si osserva la disciplina, non ci si impone un certo ordine e non si cerca di emulare coloro che ne sanno più di noi e di parlarci, non si va da nessuna parte.

Negli anni subito dopo la fine della guerra, in Italia abbiamo avuto dei buoni governi, c'erano politici di tutto rispetto e i manager industriali, oltre a essere creativi, erano onesti; le Università e la salute pubblica potevano contare su

grandi eccellenze e, come conseguenza di tutto ciò, si poteva tranquillamente dire che, tutto sommato, si stava abbastanza bene, grazie anche agli aiuti del piano E.R.P., e che le cose avevano cominciato ad andare per il verso giusto.

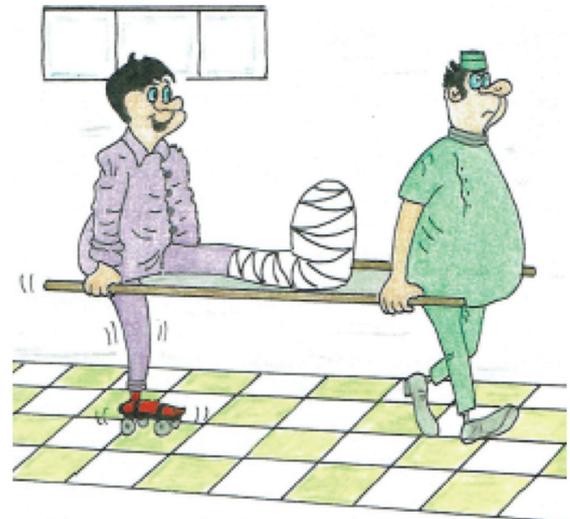
C'è stato poi il terremoto degli anni '70 e '80 e in tutti i Paesi cosiddetti "democratici" si è ricominciato, piano piano, a perdere quelle illusioni che ci eravamo fatti, fino ad arrivare all'attuale situazione.

In questo periodo, ai cittadini onesti, agli altri no per motivi diversi, cominciarono a scivolar via dalle mani tutti quei soldi con la stessa velocità con la quale erano arrivati negli anni del cosiddetto "boom economico".

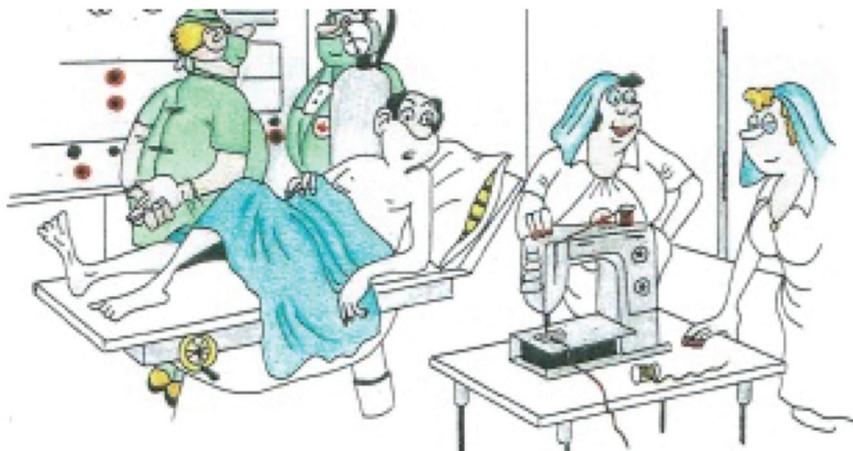
Ora, specialmente in Italia, sia la scuola che la sanità sono le cenerentole per gli investimenti pubblici, tanto che si arriva al paradosso di essere addirittura irrisi dagli umoristi, con vignette come quelle riportate di seguito (Figg. 1-3).



Questi tagli alle spese dell'Ospedale stanno passando il limite della decenza!



Sciopero di una parte del personale?... E' ridicolo!



E' una meraviglia: fa anche il punto a zig-zag!

Se occorre fare dei tagli per far quadrare qualche bilancio, a farne le spese sono sempre la scuola, la sanità e la pubblica sicurezza, che, invece, secondo il desiderio di tutti, tranne che del nostro emerito Parlamento, dovrebbero essere considerate esigenze primarie.

La colpa, del resto, è anche nostra, perché partiti e Ministri li abbiamo votati e anche eletti.

Per rispondere alla domanda del Dottor Lombardi, ai miei tempi il mondo "scuola-università" girava meglio e questo era dovuto al fatto che c'erano un maggior senso del dovere, una sufficiente onestà, conoscenze ad alti livelli del lavoro assegnato e migliori condizioni economiche. Tutto ciò, comunque, in ogni campo del lavoro.

I direttori dei settori universitari, i cosiddetti "baroni", disponevano, oltre che delle assegnazioni finanziarie ministeriali, di fondi assegnati alla luce del sole (non sottobanco, sotto forma di prebende o bustarelle) da grandi ditte chimico-farmaceutiche o produttrici di attrezzature scientifiche, sotto la voce "ricerca". Questi venivano usati dai Direttori a loro discrezione, ed era questo il loro grande "potere" (erano necessari comunque resoconti e giustificazioni molto dettagliate con tanto di "VERE" ricevute) e, per la gran parte, erano spesi per dare un piccolo contributo mensile ai neolaureati che desideravano continuare la carriera universitaria e che erano assunti come "assistenti volontari", la cui permanenza era riconosciuta anche come "anzianità di servizio" per una futura pensione.

Era questo un incentivo a rimanere, aumentando la loro conoscenza, seguendo le lezioni del maestro e coadiuvando alcuni colleghi nelle ricerche che questi stavano svolgendo. *Piccola parentesi: i fondi non ministeriali venivano spesso assegnati anche a singoli docenti per ricerche scientifiche, anche versati sul conto dell'Istituto e potevano essere prelevati, a seconda delle necessità, giustificando le spese con regolari fatture. Anche io ho usufruito di queste assegnazioni dalla ditta "Bracco", quando, per un certo periodo, mi sono interessato di composti "complessi" (molecole organiche legate a un atomo metallico) con oro e platino, usati per farmaci antitumorali.*

Essendoci un maggior numero di persone, impiegate magari in lavori di bassa manovalanza, ma sicuramente importanti, si poteva usufruire di una maggiore coordinazione nei vari settori del laboratorio, di più ordine, di migliori condizioni di lavoro e, di conseguenza, di serenità e più conoscenza.

Si deve dire, inoltre, che il grande carisma che i "baroni" si erano conquistati portava ad alti livelli gli allievi che erano sempre persone di tutto rispetto e di ottimo valore scientifico, sia dal punto di vista della didattica che della ricerca.

Ora, non essendoci più il potere concesso dalla disponibilità di grosse somme di denaro, i vari concorsi sono cambiati, in quanto sono subentrate ingerenze politiche e, dicendolo sottovoce, anche mafiose.

Sono sempre stato convinto, per l'esempio dei miei maestri e soprattutto dei miei genitori, che una persona che svolga

un lavoro di una certa importanza debba attenersi sempre a delle regole dalle quali non si può mai derogare.

L'insegnante ha l'obbligo di essere educato e rispettoso, di avere un buon comportamento anche nel vestirsi e, soprattutto, di essere ben cosciente del proprio sapere.

Non ci si può presentare dietro una cattedra, di fronte a un certo numero di studenti con un fare dimesso e disordinato, non si possono raccontare "farfanterie" (come diceva Andrea Camilleri), perché i primi ad accorgersi che non sai un accidente sono proprio gli alunni.

È indispensabile che un insegnante conosca bene i suoi allievi e si deve poter rendere conto se ci sono, in ognuno di essi, problemi di apprendimento, personali, familiari e, talvolta, anche di droga.

Deve intervenire il più direttamente possibile, parlare con ciascuno privatamente, sviscerare al meglio il problema e, nel rispetto della riservatezza, spiegare, consigliare e indirizzare.

Altra breve parentesi: per le lezioni e i laboratori che svolgevo, ho sempre seguito i testi di chimica inorganica e i consigli per la didattica dell'americano Professor Linus Pauling (doppio Nobel per la chimica nel 1954 e per la pace nel 1962), che ho avuto il piacere di conoscere e con cui ho potuto parlare (parlava un ottimo italiano) quando fu invitato a Firenze per una serie di lezioni e conferenze, in occasione della sua presenza in Italia nel 1965, quando ricevette, dal nostro Presidente della Repubblica, la medaglia della Repubblica Italiana.

È ovvio che l'altra cosa fondamentale da osservare è lo svolgimento della lezione in aula.

In quarant'anni di insegnamento (ogni settimana tre giorni di lezione di un'ora e due turni di laboratorio di cinque ore), non c'è mai stata una serata della vigilia dei miei impegni in cui non abbia passato diverso tempo per preparare tutto nei minimi particolari. Facevo una scaletta degli argomenti da trattare, intervallandoli con esempi, connessioni con fenomeni naturali e parallelismi con altri concetti, tenendo presenti anche i tempi (cosa fondamentale).

Dopo mezz'ora di lezione, ci si può accorgere facilmente che l'attenzione degli studenti diminuisce drasticamente e, allora, bisogna inventare qualcosa che esuli dagli argomenti trattati: un aneddoto, un fatto strano letto sul giornale, una barzelletta, insomma qualcosa che risvegli l'assemblea. Il risveglio può durare ancora una ventina di minuti e, poi, le cose che si dicono e che si cerca di spiegare sono solo e soltanto parole al vento.

Ho scritto questa breve specie di autobiografia non per dire che soltanto io ero bravo, ma perché tutti i miei colleghi della Facoltà di Scienze, indistintamente, si comportavano nello stesso identico modo. Era una vita un tantino sacrificata, ma qual è quel mestiere o quell'impegno (leggi, per esempio, lo studio) che, se deve essere fatto bene, non comporta sacrificio?

Ora alcuni insegnanti, medici, giuristi, e tecnici in generale si comportano come se fossero degli automi programmati, per fare solo e soltanto quelle cose dettate da ben determinate Linee Guida o da sofisticatissime apparecchiature.

Tutto ciò che ho cercato di dire penso valga anche nella professione del medico. Il vero professionista, anche se esperto in medicina, non dovrebbe dare a un paziente un farmaco o consigliare una terapia solo perché una “macchina” gli ha detto che un parametro delle sue analisi è sballato, ma dovrebbe parlarci, conoscendo bene la sua anamnesi, per sapere di lui qualcosa di più, come la vita che fa, la professione che esercita, la cultura e la famiglia in cui vive, tutte cose che contribuiscono a rendere più evidente il punto debole della malattia.

Un medico specialista credo non debba essere ferrato solo nella sua specifica materia, ma essere informato o, eventualmente, chiedere pareri ai colleghi sulle patologie collaterali del paziente.

In ogni campo, comunque, affinché possa esistere un buon funzionamento di tutta la filiera, servono, secondo me, ordine, identità di vedute e sapienza.

Solo con tutte le informazioni possibili e con la curiosità che occorre sono convinto che il buon insegnante e il bravo medico, cito queste due professioni perché è di queste che ho parlato, possano svolgere con più serenità, ordine e consapevolezza il proprio compito, al fine di trasmettere allo scolaro e al paziente fiducia, conoscenza e salute e di ottenere, quindi, riconoscenza e gratitudine.

Per finire, mi sento di poter affermare che la dote più importante che deve possedere un insegnante, ma soprattutto un medico e qualsiasi operatore sanitario, è quella di saper ispirare fiducia, in quanto è questa, in fin dei conti, che aiuta e che dà speranza nel futuro.

Disclosures

Financial support: The Author declares no financial support.

Conflict of interest: The Author declares no conflict of interest.

Nefrologia Interventistica: una disciplina in evoluzione. L'esperienza di due centri italiani a confronto

Carlo Jovane¹, Sara Dominijanni², Emidio Costantini³, Barbara Campanati³, Davide Logaldo³, Alessia Centi², Francesco Londrino², Paola Tatangelo², Monica Bevilacqua², Roberto Palumbo², Alessandro Castiglioni¹

¹UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. Gallarate, ASST Valle-Olona, Varese - Italia

²UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma - Italia

³UOC Chirurgia Vascolare, P.O. Busto Arsizio, ASST Valle-Olona, Varese - Italia

Interventional Nephrology: an evolving discipline. The experience of two Italian centers

We describe the multidisciplinary work of nephrological realities belonging to two different Regional Health Systems, Lombardia and Lazio. The interventional nephrologist is a specialist in nephrology with ultra-specialist know-how for vascular access for dialysis. He is the coordinator of a team of vascular accesses and applies a team work with the other interventional nephrologists, with the vascular surgeon and the interventional radiologist, with whom he decides the diagnostic-therapeutic procedure to perform the best possible vascular access for that individual patient.

Keywords: A-V, Dialysis, FAV, Hub&Spoke, Vascular Access Team

Introduzione

La Nefrologia Interventistica, una disciplina in continua crescita, è parte integrante della nefrologia. Nel passato, le procedure interventistiche erano spesso delegate ad altri specialisti, senza un *continuum* diagnostico con il nefrologo. In realtà, nel corso degli anni, il nefrologo è diventato abile a eseguire queste procedure in sicurezza, con successo e ottimi risultati (1). Al fine di migliorare sempre di più il percorso clinico di ogni singolo paziente con malattia renale cronica (MRC) a tutti gli stadi, molti centri nefrologici italiani hanno creato un team di nefrologi interventisti per gestire al meglio il paziente nella sua evoluzione clinica e per programmare un percorso personalizzato con la strategia più idonea per la terapia sostitutiva cronica.

Cercheremo di introdurre l'argomento rispondendo a due quesiti chiave, per provare a declinare i punti cardine di questa disciplina: la Nefrologia Interventistica

1. Chi è il Nefrologo Interventista?

È un medico specialista in nefrologia con un *know-how* ultraspecialistico dedicato all'argomento "accessi vascolari" ed

è parte di un team formato da altri specialisti e professionisti (2). In passato, alcuni specialisti in chirurgia generale e/o in urologia hanno seguito la vocazione per la nefrologia, mettendo al servizio le loro abilità chirurgiche; in tempi meno remoti molti nefrologi, specialmente nel nostro Paese, si sono dedicati "tout court" al confezionamento degli accessi vascolari o peritoneali nei loro pazienti dializzati; in tempi recenti, alcuni nefrologi hanno deciso di specializzarsi in chirurgia vascolare o in radiologia, per poter perseguire il medesimo scopo; altri ancora hanno scelto un percorso personale, basato sull'acquisizione delle competenze necessarie, affidandosi alla saggia esperienza dei Nefrologi "anziani", con vivida passione ed esperienza nel campo. Ecco che, in questo scenario, è nata la figura del nefrologo interventista, con competenze chirurgiche, una grande passione e un ragionato timore per l'allestimento e la preparazione dell'accesso vascolare e/o dell'accesso peritoneale. La *conditio sine qua non* per tale scopo è una preparazione che potremmo definire "meta-nefrologica":

- competenze ultrasonografiche per la diagnostica vascolare e addominale, inserimento di CVC eco-guidati, biopsie renali con guida ecografica;
- conoscenza dettagliata dell'anatomia umana e topografica dei distretti anatomici di loro interesse e competenza;
- capacità di *problem solving* di accessi non funzionanti, siano essi CVC, FAV o cateteri peritoneali.

Dal momento che l'accesso vascolare è il mezzo di cui un paziente necessita per eseguire il miglior trattamento emodialitico possibile e che la qualità della terapia dialitica dipende principalmente dall'accesso, il principale compito di un nefrologo interventista è garantire tutto ciò.

Received: January 4, 2020

Accepted: February 11, 2020

Published online: April 14, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Jovane
UO Nefrologia e Dialisi ASST Valle Olona
PO "Sant'Antonio Abate" di Gallarate
Via Pastori, 4
21013 Gallarate, Varese - Italia
carlojovane@hotmail.it

2. Cos'è il Vascular Access Team?

Dalla ricerca della perfezione e del miglioramento dei percorsi assistenziali, nasce il concetto del team multidisciplinare/multiprofessionale: il Vascular Access Team, la cui attività ruota attorno all'accesso vascolare per emodialisi e che ha i seguenti ruoli principali:

- assicurare al paziente nefropatico un percorso assistenziale a 360 gradi, mediante il quale centrale la preservazione del patrimonio vascolare;
- Realizzare un accesso vascolare (AV) il più vicino possibile a quello ideale;
- massimizzare le percentuali di successo a breve e a lungo termine.

Il team è formato da uno o più nefrologi interventisti, da nefrologi clinici, da infermieri di dialisi dedicati agli accessi vascolari, da un chirurgo vascolare e/o da un radiologo interventista; il coordinatore del team dovrebbe essere il nefrologo interventista. In caso di malfunzionamento di una fistola, il nefrologo interventista mette in atto un lavoro di squadra per concordare l'iter diagnostico-terapeutico, dall'ecografia all'eco-color-Doppler, dalla TC dei distretti venosi centrali fino all'esame flebografico per valutare le necessità: procedere alla revisione chirurgica dell'accesso oppure eseguire eventuali angioplastiche della fistola. Alla stessa figura è generalmente devoluta l'organizzazione di sedute operatorie, naturalmente in collaborazione con gli altri specialisti e con personale non medico dedicato; ciò rappresenta lo scenario ideale per il raggiungimento degli obiettivi sia dei pazienti che degli operatori. Come noto, la stretta collaborazione in team di tutte queste figure può dare vita a percorsi assistenziali completi, efficaci e vincenti (3, 4).

Un tale livello di organizzazione ovviamente dovrà essere realizzato solo in strutture a grande complessità con disponibilità di modelli organizzativi innovativi. L'ormai noto modello Hub&Spoke prevede l'esistenza di centri principali "di riferimento" (Hub) e di centri periferici (Spoke), dove l'attività chirurgica è minima o assente o dedicata solamente all'emergenza. Tali centri, afferendo come centri satelliti (Spoke), collaborano con il polo nefrologico principale (Hub), dove è presente il Vascular Access Team, che accoglie tutti i pazienti con complicanze degli accessi vascolari. Il team degli accessi vascolari ubicato presso la Nefrologia di un centro Hub è il riferimento di tutto il bacino di utenza del territorio, dove si trovano i "suoi" centri Spoke, i quali dovranno garantire un orientamento diagnostico quantomeno iniziale sulla problematica intercorsa.

Alla luce di quanto soprascritto, cercheremo di descrivere due realtà nefrologiche regionali distanti e diverse, analizzando pregi e difetti.

Esperienza dell'ASST Valle-Olona di Varese

Per effetto della legge regionale n° 23 dell'11 agosto 2015, il sistema sanitario della Lombardia ha subito una radicale riforma con la nascita delle Agenzie di Tutela della Salute (ATS) e delle Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST). Le Agenzie di Tutela della Salute (ATS), in sostituzione delle precedenti Aziende Sanitarie Locali (ASL), sono distribuite su tutto il territorio della Lombardia. Hanno compiti di gestione, programmazione e controllo; sono 8: Insubria (Varese e Como), Brianza (Monza e Lecco), Bergamo, Brescia, Pavia, Val Padana (Cremona e Mantova), Città Metropolitana (Milano e Lodi) e quella della Montagna (Sondrio, Valtellina e Valcamonica). Ogni ATS è suddivisa in diversi dipartimenti specializzati nelle singole funzioni e incorpora le ASST, che hanno sostituito formalmente le precedenti Aziende Ospedaliere (AO). Le ASST sono 27 e spetta loro l'onere di erogare le prestazioni socio-sanitarie. Dal portale della Regione Lombardia: "... Le Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST) concorrono all'erogazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) e di eventuali livelli aggiuntivi definiti dalla Regione... Le ASST si articolano in due settori aziendali, rispettivamente definiti rete territoriale e polo ospedaliero. Il settore aziendale **polo ospedaliero** si articola in presidi ospedalieri e/o in dipartimenti organizzati in diversi livelli di intensità di cura, in coerenza con il regolamento sugli standard ospedalieri. Questo settore è prevalentemente dedicato al trattamento del paziente in fase acuta ed è sede dell'offerta sanitaria specialistica. Al settore aziendale rete territoriale delle ASST afferiscono i **presidi ospedalieri territoriali (POT)**, che sono strutture multiservizio deputate all'erogazione di prestazioni residenziali sanitarie e socio-sanitarie a media e a bassa intensità per acuti e cronici e di prestazioni ambulatoriali e domiciliari (5)".

L'azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate è stata unita con altri ospedali, creando l'ASST Valle Olona, accentrando i servizi di singole Aziende Ospedaliere in un unico centro, che racchiude le realtà di 4 ospedali (Gallarate, Busto Arsizio, Saronno, Somma Lombardo).

L'ASST Valle Olona ha un bacino di utenza di circa 450,000 abitanti, che riguarda principalmente la zona SUD della provincia di Varese, in contrapposizione con l'ASST-Settelaghi della parte Nord. Il servizio di dialisi ambulatoriale è articolato su due centri di dialisi ospedaliera (Gallarate e Busto Arsizio) e su tre Centri di Assistenza Limitata (CAL), vale a dire con una presenza "solo" settimanale (limitata) del medico. I pazienti dei CAL, selezionati secondo parametri clinici, sono pari a 84 (24 a Somma Lombardo e Castellanza, 36 a Saronno). Nei centri ospedalieri vengono dializzati cronicamente circa 220 pazienti; in aggiunta, vengono eseguite almeno 50 dialisi/anno per i pazienti incidenti acuti, con un range di 350-400 pazienti in dialisi/anno.

Il team degli accessi vascolari per dialisi è formato da due nefrologi interventisti (uno per centro ospedaliero), due chirurghi vascolari, dedicati agli accessi (scelti in collaborazione

con il Direttore della Chirurgia Vascolare) e tre infermieri, che collaborano in sala operatoria per l'allestimento. Il radiologo interventista non è presente, giacché l'attività interventistica endovascolare è eseguita routinariamente dal chirurgo vascolare. L'ambulatorio dei pazienti uremici, equi-distribuito tra Busto Arsizio e Gallarate, gestito da un nefrologo clinico e da un infermiere, è dedicato a tutti coloro che hanno una MRC dal IV stadio in avanti (GFR <30 mL/min); per tutti i pazienti "progressor" verso il V stadio, il nefrologo propone al paziente il percorso della predialisi. Secondo procedure aziendali codificate, il Programma Educativo di predialisi è articolato in 4 incontri, di circa 30 minuti, con un referente educativo infermiere (sono 6 infermieri a rotazione), diretti dal Coordinatore Infermieristico.

Gli incontri sono così articolati:

- ascolto e conoscenza della persona e del suo contesto familiare: alleanza terapeutica;
- informazioni su funzione renale, malattia e dialisi e tipi di dialisi (extracorporea o peritoneale);
- come vivere la terapia dialitica, cosa mangiare, come vestirsi e cosa fare;
- terapia dietetica del dializzato, con scheda di compilazione comparativa al tempo zero e dopo 6 mesi.

È questo è il momento in cui inizia la collaborazione con il nefrologo interventista, con il quale si analizza nel dettaglio l'anamnesi e si discute sull'allestimento dell'accesso dialitico. L'equipe medico/infermieristica decide insieme al paziente e ai familiari/caregiver la metodica di sostituzione della funzione reale persa (extracorporea e/o peritoneale), discutendo sulle eventuali indicazioni/controindicazioni e analizzandole.

Per la dialisi peritoneale, viene compilato un questionario che analizza le criticità cliniche, psico-socio-attitudinali e logistiche, specialmente igienico-abitative. Se la valutazione complessiva dà un esito positivo, il nefrologo interventista insieme al chirurgo generale prepara il paziente per una valutazione clinica e la pianificazione dell'intervento di posizionamento.

In casi selezionati, quando l'esame obiettivo mostra la presenza di ernie ombelicali e inguinali o di altre ernie della parete addominale, è indicata l'esecuzione di un'ecografia della parete addominale. Se l'esame non è dirimente, è utile l'esecuzione di una TC della parete addominale senza mezzo di contrasto. In caso positivo (presenza di ernie), viene eseguito l'intervento di ernioplastica, propedeutico al posizionamento del catetere peritoneale. Nel caso di pregressi interventi chirurgici della parete addominale, con possibile presenza di aderenze dell'omento, in cavità peritoneale, si procederà ad una contestuale laparoscopia esplorativa; se la stessa dovesse dare esito negativo, si procederà al posizionamento del catetere peritoneale con tecnica chirurgica "open"; se, invece, l'esame laparoscopico

mostrasse delle aderenze estese, si procederà al posizionamento con guida laparoscopica in cavità addominale con eventuali interventi di lisi aderenziali, qualora fosse necessario. In base alla tempistica dettata dal nefrologo, viene programmato il posizionamento del catetere peritoneale, in sala operatoria, da parte del chirurgo e del nefrologo.

Per la dialisi extracorporea, il nefrologo interventista pone indicazione sul tipo di AV a cui il paziente risulta idoneo.

Se i pazienti sono idonei all'allestimento di una FAV, il nefrologo interventista mette in atto il percorso clinico per il confezionamento; effettua un mapping clinico con esame obiettivo delle braccia per verificare la presenza di cicatrici, tatuaggi, flogosi cutanea, edemi e circoli collaterali del cingolo scapolare, asimmetria degli arti, trofismo ed elasticità della cute e valutazione del polsi arteriosi periferici. Esegue un mapping ecografico completo del braccio dal cingolo scapolare fino ai polsi con studio delle vene e delle arterie, corredato da test di ischemia e dal test ecografico di Allen, con studio dell'arcata palmare (6, 7, 11).

L'esame clinico viene messo in correlazione con le eventuali comorbidità presenti (diabete, vasculopatia, patologie trombotiche, pregressi posizionamenti di CVC in vene giugulari/succlavie, terapia in corso con steroidi e anticoagulanti) (7), il tutto per decidere l'iter più appropriato ed eventuali esami aggiuntivi. Il dato della presenza di calcificazioni arteriose è spesso prognosticamente sfavorevole per la presenza di un flusso arterioso (*inflow*) insufficiente a garantire una portata adeguata alla FAV e può richiedere una revisione critica del caso.

La flebografia pre-allestimento con mdc (per motivi organizzativi non si usa la flebografia con CO₂) viene eseguita se l'esame obiettivo mostra segni di stenosi venosa centrale (cfr. supra), nei pazienti con pregressi posizionamenti di CVC e, infine, anche nell'evidenza ecografica di un sistema venoso superficiale insufficiente (pazienti diabetici, affetti da ADPKD), con rischio di *early failure da insufficiente flusso venoso (outflow)*. L'uso del mdc, comunque, viene ristretto solo a casi selezionati di pazienti per i quali l'ingresso in dialisi è imminente (4–6 mesi).

La FAV nativa viene allestita all'arto superiore non dominante, in direzione distale-proximale, nell'ottica di risparmio e conservazione del patrimonio venoso del paziente (7, 11):

- FAV distale al polso (1/3 distale di avambraccio) con anastomosi "side-to-side" (STS), tra arteria radiale e vena cefalica, con legatura distale del ramo venoso afferente alla mano; l'anastomosi "end-to-side" rimane una valida alternativa alla prima ed è stata oggetto di numerose evidenze scientifiche, allo scopo di individuare le cause più frequenti dell'"early-failure" (8);
- in caso di fallimento della fistola radio-cefalica al polso, si procede con una FAV prossimalizzata middle arm (9),

al terzo prossimale di avambraccio, con anastomosi “side-to-side” (STS) tra arteria radiale all’origine e vena mediana-cefalica. Questa scelta spesso viene utilizzata come “prima scelta” nei pazienti diabetici, con arteriopatia periferica a carico dell’arto superiore;

- FAV prossimale, secondo Gracz (omero-cubitale) al terzo prossimale di avambraccio (10);
- FAV prossimale, al terzo distale di braccio, con anastomosi “side-to-side” (STS) brachio-cefalica o brachio-mediana.

I due nefrologi interventisti eseguono di routine questo tipo di FAV, dette anche *FAV di I livello*, vale a dire un intervento di anastomosi senza ulteriori complicanze o necessità di altri tipi di interventi vascolari;

- FAV prossimale omero-basilica, che è la FAV che più frequentemente necessita di trasposizione/superficializzazione di vena. Viene presa in considerazione dopo trombosi o malfunzionamento di una FAV prossimale, ma anche come prima istanza nei pazienti con pressioni arteriose basse o a rischio di infezioni. Questo tipo di FAV viene indicato, anche, con il termine di *FAV di II livello*, per indicare la necessità di un intervento vascolare ulteriore sui vasi, oltre al confezionamento dell’anastomosi. Queste FAV vengono eseguite in sala operatoria dal chirurgo vascolare, dopo una discussione collegiale e una pianificazione dell’intervento, insieme al nefrologo interventista.

Se il mapping ecografico esclude una FAV nativa, in valutazione collegiale, si propone l’allestimento di una FAV protesica (retta, loop) e, anche in questo caso, il nefrologo interventista partecipa come operatore.

Se le condizioni cliniche controindicano le altre scelte, viene organizzato il posizionamento di CVC *long term*. Previo studio ecografico delle logge laterali del collo, dello stato coagulativo e della terapia in corso, il nefrologo interventista, in autonomia, procede, con il supporto del personale infermieristico, al posizionamento in sala emodinamica, con amplificatore di brillantezza, del CVC, con puntura venosa ecoguidata. Per ogni paziente viene scelto il tipo di CVC:

- Lunghezze diverse in base alla statura del paziente e/o al sito di inserzione (VGI destra o sinistra), che saranno rispettivamente di 190-240-270 mm.
- Geometria del tip (punta del CVC) in base alla corporatura; *Tip splittato*, vale a dire con le punte arteriosa e venosa separate e lontane tra loro come fossero due CVC indipendenti; *Tip palindromo*, (πάλιν “di nuovo” e δρόμος “percorso”, “percorso in entrambi i sensi”), sono due punte identiche, l’una lo specchio dell’altra.
- Il CVC retrogrado, è un CVC doppio lume, di solito non precurvato, che va inserito in Vena e successivamente

viene tunnellizzato nel sottocute e infine montato col apposite prolunghe che saranno rispettivamente il lume arterioso e il lume venoso; il CVC anterogrado è un CVC completo, di solito precurvato, che prevede prima la tunnellizzazione anteriore nella loggia pettorale sottocutanea (da qui il nome ante-rogrado) e solo successivamente l’inserimento in Vena, su sistema peel way.

Il follow-up delle FAV native e protesiche prevede due livelli di sorveglianza; il primo viene eseguito dal gruppo infermieristico della sorveglianza degli accessi, che monitora con parametri clinici e dialitici la “salute” delle FAV. Su loro indicazione, si allerta il nefrologo interventista per la sorveglianza di secondo livello con ecografia ed ECD. Il nefrologo interventista attua un piano strategico con il chirurgo e predispone un eventuale intervento di revisione per ogni singolo caso.

Nonostante il numero limitato di nefrologi (11 di cui 5 a Gallarate e 6 a Busto Arsizio) che si occupano di altre attività cliniche, grazie anche alla disponibilità dei chirurghi, annualmente viene eseguito un numero consistente di interventi:

- 130 CVC *long term* tunnellizzati (nefrologo interventista, in autonomia);
- 60 CVC *short term* per dialisi urgenti (nefrologo interventista, in autonomia);
- 50 FAV native di avambraccio distali/prossimalizzate/prossimali (2 nefrologi interventisti);
- 20 FAV di braccio prossimali, brachio-basiliche, con necessità di trasposizione/superficializzazione di vena (chirurgo vascolare e nefrologo interventista);
- 20 FAV protesiche (chirurgo vascolare e nefrologo interventista);
- 40 interventi di accessi vascolari compromessi (riduzione di aneurismi, “bridge” protesici con salvataggio della FAV) (chirurgo vascolare + nefrologo interventista);
- 30 posizionamenti di cateteri peritoneali (chirurgo generale e nefrologo interventista);
- 40 biopsie renali eco-guidate (nefrologo interventista).

Esperienza dell’Ospedale Sant’Eugenio, ASL Roma 2, Roma

Nell’organizzazione delle ASL, la Regione Lazio si avvicina meglio al modello-sistema Hub&Spoke. Dispone, infatti, di diversi centri di riferimento per l’accesso vascolare (Hub), di cui uno dei più grandi e con maggiore attività inerente all’accesso dialitico è l’Ospedale Sant’Eugenio, collocato all’interno dell’ASL Roma 2. L’ASL Roma 2, una delle più grandi d’Italia, si estende per circa 470 km² nella zona sud-est del Comune di Roma e conta oltre 1.300.000 abitanti (il 45% della popolazione complessiva residente di tutto il Comune). È suddivisa in 6 distretti sanitari che coincidono con i municipi (dal IV al IX). Dal Rapporto annuale RRDTL (Registro Regionale Dialisi e Trapianto Lazio) si evince che il numero

dei pazienti emodializzati cronici prevalenti (>18 anni) nella Regione Lazio è di circa 4.700 e dei pazienti in dialisi peritoneale è di circa 400.

L'ASL Roma 2 comprende 15 centri dialisi tra pubblico e privato, di cui un centro in Azienda Universitaria che è il Policlinico di Tor Vergata. I pazienti in emodialisi in carico al Sant'Eugenio sono 130 distribuiti tra l'ospedale e le 2 unità decentrate di dialisi (Santa Caterina della Rosa e CTO Alesini).

Il paziente in predialisi (GFR <30 mL/min) è seguito presso un *ambulatorio di II livello*. In fase di programmazione relativa alla metodica dialitica e all'allestimento dell'accesso, il paziente viene seguito presso l'*ambulatorio educativo*, dove viene accompagnato nella scelta del trattamento sostitutivo sulla base delle necessità cliniche e delle condizioni psicologiche e sociali attraverso un percorso e dei protocolli prestabiliti.

Per quanto riguarda l'accesso vascolare, la valutazione obiettiva e strumentale (prime FAV, controlli degli accessi vascolari in pazienti già dializzati) con il conseguente monitoraggio avviene presso l'*ambulatorio degli accessi vascolari* articolato in due giorni a settimana, il martedì e il venerdì, per garantire a tutti i pazienti di potersi recare al controllo in un giorno interdialitico. Il monitoraggio dell'accesso vascolare avviene per il primo anno ogni tre mesi e, per gli anni successivi, ogni 6 mesi, salvo diverse indicazioni o necessità cliniche.

Il numero di accessi dell'ambulatorio degli accessi vascolari è di circa 1200 pazienti/anno. In tale occasione viene eseguito il monitoraggio ecografico ed eco-color-Doppler dell'accesso vascolare con l'indicazione di eventuali esami strumentali di secondo livello (angio-TC del distretto venoso centrale, flebografia con mdc organo-iodato o con CO₂ e angio-TC del distretto arterioso periferico con ricostruzione 3D). L'angio-TC del distretto venoso centrale è indicata quando si sospettano stenosi del distretto venoso centrale (pazienti con precedenti cateterismi venosi centrali, edema del braccio della FAV, edema del volto ed edema della mano). L'esame flebografico viene eseguito quando esiste il sospetto di stenosi della vena di *outflow*, senza evidenza ecografica di un aumento delle resistenze, o qualora l'esame ecografico non sia soddisfacente. L'angio-TC con ricostruzione 3D trova indicazione nel paziente arteriopatico con "sindrome da furto", con dolore ischemico o con parestesie dell'arto o nel paziente con evidenti calcificazioni vascolari, quando l'esame ecografico non risulta dirimente.

L'attività chirurgica si articola su tre sedute operatorie settimanali dedicate al paziente nefropatico. Le sedute operatorie vengono stabilite la settimana precedente per la successiva seguendo l'ordine di urgenza e di inserimento in lista d'attesa. In genere, tale intervallo di tempo non supera i 30 giorni, salvo in situazioni d'urgenza non differibili, in pazienti in terapia conservativa, per i quali è necessario tenere conto del tempo di maturazione dell'accesso prima dell'inizio della dialisi, o nel paziente candidato alla dialisi peritoneale che necessita del tempo di stabilizzazione e addestramento alla dialisi. Due volte a settimana, in giorni prestabiliti, nefrologi

interventisti e nefrologi clinici si riuniscono per discutere casi clinici rilevanti (medici o chirurgici) e per pianificare le sedute operatorie successive.

Il Sant'Eugenio di Roma offre un servizio di reperibilità "h24" ai pazienti emodializzati sia cronici che acuti; eroga prestazioni per molti centri di dialisi ospedaliera della Regione (almeno 4) e per centri dialisi del territorio dell'ASL e fuori ASL (in numero di 9). La stima dei pazienti seguiti per l'accesso vascolare è di circa 700. Vengono trattati circa 400 pazienti acuti/anno.

Il team degli accessi vascolari del Sant'Eugenio è formato da 4 nefrologi interventisti, di cui 1 specialista anche in chirurgia vascolare (il primario, coordinatore del team), 1 chirurgo vascolare e 2 radiologi interventisti. Il personale non medico dedicato è formato da 1 coordinatore infermieristico, 4 infermieri di sala, 2 strumentisti e 2 ausiliari. I medici nefrologi clinici coadiuvano l'attività chirurgica nella gestione del paziente nel reparto di degenza e sono coordinati da un Responsabile. Il Data Manager raccoglie ed elabora i dati relativi all'attività clinica, chirurgica e di dialisi del reparto.

La scelta dei vasi da utilizzare per l'accesso vascolare è sempre dettata dalle caratteristiche del paziente e segue la logica della preservazione del patrimonio vascolare. La tecnica chirurgica è quella microvascolare, con l'allestimento di anastomosi latero-terminali anche su vasi di dimensioni <2,5 mm. L'accesso chirurgico per le FAV distali, prossimalizzate o prossimali in genere non supera i 3 cm di lunghezza. L'anastomosi è sempre ≤4 mm per impedire fenomeni di iperafflusso. Il centro è stato inoltre tra i primi in Italia a impiantare il dispositivo VasQ su vasi nativi, supporto in nitinolo esterno all'anastomosi che impedisce l'ingocciamento del vaso, consente una corretta e stabile angolazione tra arteria e vena, ma, soprattutto, riduce il fenomeno dell'iperafflusso "contenendo" la regione perianastomotica e riducendo l'iperplasia dell'intima (6). È il centro in Italia con la maggiore casistica di impianto.

Le FAV protesiche vengono impiantate con disponibilità di diversi modelli in termini di configurazione (loop, retta), di materiale (Omniflow, Gore) e di rapidità di utilizzo.

I CVC tunnellizzati vengono posizionati in sala operatoria con l'ausilio dell'amplificatore di brillantezza e, in molti casi, presso la sala angiografica della radiologia interventistica. Il primo operatore è sempre il nefrologo interventista. I dispositivi a disposizione sono tutti a punta simmetrica, sia anterogradi che retrogradi. In casi selezionati vengono posizionati cateteri di Tesio. Il supporto del chirurgo vascolare è richiesto in caso di riduzione di grandi aneurismi o di interventi di maggiore complessità chirurgica. Il supporto del radiologo interventista è richiesto in caso di diagnostica strumentale di secondo livello e in caso di necessità di correzione di stenosi centrali, trombosi di protesi o FAV native e stenosi periferiche. La tromboaspirazione della FAV trova indicazione in tutte le trombosi recenti (<48 ore), anche nelle trombosi di FAV distali, prima di procedere all'approccio chirurgico. La percentuale di successo è del 98%. La trombolisi

con urokinasi o altri agenti trombolitici è sempre l'approccio di seconda scelta.

Il Vascular Access Team del Sant'Eugenio esegue:

- 400 interventi/anno di chirurgia dell'accesso vascolare:
 - 200 FAV native avambraccio (distali, prossimalizzate)
 - 125 FAV native braccio (omero-cefalica, omero-basilica con trasposizione e superficializzazione)
 - 35 FAV protesiche
 - 40 interventi di accessi vascolari complessi (riduzione di aneurismi, "bridge" protesici con salvataggio della FAV);
- 60 interventi di posizionamento di cateteri peritoneali;
- 300 posizionamenti di CVC tunnellizzati;
- 70 procedure di radiologia endovascolare per accessi vascolari complicati o stenosi centrali;
- 70 biopsie renali eco-guidate.

Conclusioni

Un numero ancora troppo esiguo di centri di nefrologia italiani è dotato di un team dedicato agli accessi vascolari.

Presso l'ASST Valle Olona, il programma nefrologico di un ambulatorio di predialisi permette una valutazione complessiva del paziente. Il team degli accessi vascolari di dialisi non è concepito per un unico "centro".

Le ASST lombarde sono state organizzate in modo che ognuna di esse sia il riferimento per un determinato bacino d'utenza e affinché ognuna abbia le risorse umane ed economiche per offrire prestazioni di altissimo livello per gli ospedali che non hanno una nefrologia con un livello di organizzazione strutturato. Ogni macroarea è dotata di una propria autonomia di gestione globale dell'accesso dialitico e delle procedure nefrologiche invasive.

Nel Lazio, l'organizzazione è concepita in modo differente: i reparti di nefrologia laziali sono concepiti sul modello dell'Hub&Spoke, secondo cui il costo di un Vascular Access Team sarebbe raramente giustificato in un reparto di nefrologia, anche se fosse di grandi dimensioni. La maggior parte delle dialisi del territorio non può permettersi un'organizzazione strutturale di questo tipo, non disponendo, spesso, di una sala operatoria e/o di nefrologi interventisti. I centri Hub sono concepiti per rendere qualitativamente e quantitativamente valido il lavoro di un Vascular Access Team e anche per dare una dignità scientifica al lavoro chirurgico. In termini qualitativi, questo sistema sarà indispensabile sia per il nefrologo clinico, che potrà fare riferimento al team degli accessi vascolari per certificare le caratteristiche chirurgiche della fistola arterovenosa da utilizzare, sia per il paziente, che richiede, sempre di più, un'elevata qualità delle prestazioni chirurgiche.

Verosimilmente, la medicina legale, in futuro, potrebbe non giustificare l'operato di un singolo nefrologo che effettui pochi interventi o che lavori in un centro "piccolo".

In termini quantitativi, bisogna considerare l'industrializzazione di un processo multidisciplinare/professionale che comprende sia la diagnostica che la chirurgia, garantendo una qualità massima a qualsiasi paziente. I "grandi" numeri con cui un team multidisciplinare/professionale può validare la bontà delle scelte chirurgiche creano delle basi scientifiche, sulle quali poter proporre idee innovative, basate su esperienza ed evidenza.

Entrambi i sistemi hanno dei punti di forza e spunti di riflessione.

Il sistema Hub&Spoke pone le basi sul concetto dei grandi numeri e di un team dedicato quasi *esclusivamente* a un'intensa attività chirurgica, che deve rendere al massimo con un'efficienza al limite della perfezione, su cui gli ospedali "piccoli" devono poter contare per la risoluzione dei problemi nel più breve tempo possibile.

Il sistema lombardo non è così estremo nelle scelte, ma, concettualmente, segue lo stesso percorso: più team multidisciplinari/professionali, che lavorano in modo efficiente sulle medesime problematiche. Non esistono nefrologie piccole e periferiche senza mezzi economici; esistono dialisi periferiche senza la costante presenza di un medico (CAL) che necessitano di una nefrologia "grande" che possa assistere i propri pazienti in tempi ragionevoli, con un'efficienza e una professionalità ai massimi livelli.

Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support for this manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. Efstratiadis G, Platsas I, Koukoudis P, Vergoulas G. Interventional Nephrology: a new subspecialty of Nephrology. *Hippokratia*. 2007;11(1):22-4.
2. Jovane C. Gli accessi vascolari: il punto di vista di un giovane nefrologo. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche*. 2013;25(4):352-3.
3. Salman L, Beathard G. Interventional nephrology: Physical examination as a tool for surveillance for the hemodialysis arteriovenous access. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1220-7.
4. Chan MR. Interventional nephrology: What the nephrologist needs to know about vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1211-2.
5. <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioServizio/servizi-e-informazioni/Cittadini/salute-e-prevenzione/strutture-sanitarie-e-sociosanitarie/ser-aziende-ospedaliere-sal/aziende-socio-sanitarie-territoriali>, Accessed March 12, 2020.
6. Napoli M. *Eco Color Doppler & Accessi Vascolari per Emodialisi*. Wichtig Editore. 2010. ISBN: 8873210317.
7. Segoloni G, Leonardi G (collaboratore). Gestione fistola arterovenosa per emodialisi. www.nephromeet.com/web/eventi/NEPHROMEET/index.cfm. 15 maggio 2013, Accessed March 12, 2020.

8. Bharat A, Jaenicke M, Shenoy S. A novel technique of vascular anastomosis to prevent juxta-anastomotic stenosis following arteriovenous fistula creation. *J Vasc Surg.* 2012;55(1): 274-80.
9. Bonforte G, Zerbi S, Surian M. The middle-arm fistula: A new native arteriovenous vascular access for hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg.* 2004;18:448-52.
10. Gracz KC, Ing TS, Soung LS, Armbruster KF, Seim SK, Merkel FK. Proximal forearm fistula for maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 1997;11:71-5.
11. Gessaroli M (Coordinatore), Alessi Innocenti A, Carbonari L, De Donato G, Dorigo W, Iob G, Morelli I, Parente B. Linee Guida Sicve 2015. *Accessi Vascolari. The Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2015.September;22(3 Suppl 2):95-116.

Umanizzazione delle cure: innovazione e modello assistenziale

Francesco Burrai¹, Luigi Apuzzo², Valentina Micheluzzi³

¹SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna - ASL di Sassari, Sassari - Italia

²Infermiere Olistico, AOU di Sassari, Sassari - Italia

³Ricercatore, Centro di Ricerca SIAN, Santa Maria Capua Vetere, Caserta - Italia

Humanization of Care: Innovation and Health Care Model

The contemporary social context shows a profound need to bring healthcare back to a meeting between the technical-organizational needs of the system and the needs for global understanding of the patient. The passage from the “patient” vision to a “person” perspective is the radical request for paradigmatic and operational change to be implemented to respond to new needs, trends and socio-cultural changes. Recent literature shows that the Newtonian-Cartesian reduction of the human being to biomachine, which still resists the culture and unconscious of many health professionals, is no longer justified from a scientific point of view. The conceptual model, the framework of the most advanced sciences is the holistic one. This model lays the foundations for a better understanding of the functioning of the human being and consequently for a new epistemological and anthropological vision, that of the bio-psycho-socio-cultural network, where interaction with the environmental context influences the feedback of this system. It seems fundamental to start a structured path of synergy between the humanization of care and its gradual implementation, for the improvement of the quality of life of nephrological patients and for a new clinical-assistance background for the health workers who work daily in nephrology, dialysis and transplantation.

Keywords: Health care model, Holistic care, Humanization of care, Innovation

Introduzione

Nei Paesi sviluppati, negli ultimi anni, il management sanitario ha introdotto nel policy making l’umanizzazione delle cure (UC), come strategia fondamentale per rispondere in maniera innovativa e sinergica al contesto sociale ed epidemiologico e alle nuove richieste e ai bisogni di salute della popolazione, che richiedono un adeguamento delle risposte assistenziali sia sul piano clinico-assistenziale sia su quello organizzativo-gestionale.

Nell’era contemporanea, le persone possiedono un più alto livello culturale e, quando accedono al mondo sanitario, chiedono di non subire più quel processo disumanizzante in

cui la loro esperienza di sofferenza o di malattia venga ridotta alla sola identificazione tecnica di un segno, di un sintomo, di un dato biochimico o di un organo malato.

Questa visione dell’individuo da parte di molti sanitari è dovuta a una percezione dell’essere umano solo come una complessa bio-macchina, portatrice di un “guasto”, che deve essere “riparato” solo con opportune somministrazioni di molecole o interventi chirurgici. Questa condizione spersonalizza l’individuo e lo svalorza, perché, in tale approccio, non ha importanza “clinica” ciò che la persona percepisce, intuisce e “sente” della sua condizione esistenziale.

Questa realtà ha condotto e conduce tuttora a pregiudizi e conflitti tra la popolazione e il mondo dei sanitari, di cui l’incremento delle controversie giudiziarie, l’incremento progressivo delle polizze assicurative tra i sanitari e la medicina difensiva sono degli esempi.

La società di oggi, dunque, accetta sempre meno di subire un intervento sanitario in cui non è contemplata la considerazione della persona come essere umano globale e, in tale nuovo contesto culturale e sociale, appare strategico offrire alla popolazione un’assistenza sanitaria olistica, dunque non più caratterizzata solo da attività tecniche e farmacologiche, ma anche da interventi non farmacologici, di humanities, che possano rispondere ai nuovi bisogni dell’utenza di oggi.

Received: January 21, 2020

Accepted: March 8, 2020

Published online: April 26, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo
ATS Sardegna - ASL di Sassari
Strada Statale 200
07100 Sassari - Italia
francesco.burrai@atssardegna.it

Il management dell'UC risponde a tale esigenza contemporanea, la cui implementazione richiede una metodologia sistemica, per processi, che permetta di pianificare, organizzare, dirigere, coordinare e monitorare le attività connesse all'umanizzazione delle cure.

In Italia, a livello dei *policy maker* sanitari, si sta assistendo a un'attività di politica sanitaria che cerca di porre sempre maggiore attenzione e dedicare sempre più risorse all'UC, introducendo nuove competenze di *public management*, orientate a una strategia di *change management*, che ha l'obiettivo di creare un'integrazione multiprofessionale e multidisciplinare, rispetto alle modalità di attivazione degli strumenti di umanizzazione delle cure.

L'UC richiede l'utilizzo: a) dell'*informational continuity*, ovvero l'uso delle informazioni relative alla storia clinica di un paziente per selezionare le opzioni più appropriate circa il suo percorso assistenziale; b) della *management continuity*, ovvero l'attenzione e la presa in carico dei bisogni sociosanitari spesso in costante cambiamento di un paziente; c) della *relational continuity*, ovvero la relazione personale iterativa tra un paziente e uno o più professionisti.

Nel management sanitario moderno, le UC interessano le configurazioni dell'assetto di governance a livello di Hub & Spoke dell'assistenza ospedaliera, il livello territoriale e la *home care*. Gli aspetti manageriali, in questo settore, impattano sul *disease management*, integrando il know-how clinico con il know-how dell'UC, sugli *outcome* clinici, sulla *customer satisfaction* e sulla *compliance* del paziente, integrando il case management e il counseling con gli strumenti innovativi dalla telemedicina e del teleconsulto.

Il paradigma concettuale olistico

L'umanizzazione delle cure si basa sul paradigma olistico. Il termine olistico deriva dalla parola greca *holos* (ὅλος), totalità, che costituisce la base semantica del termine moderno "olismo". Nel paradigma olistico le proprietà di un sistema non possono essere derivate solo attraverso la conoscenza prodotta dalle informazioni delle singole componenti e, in base alla teoria dei sistemi, il tutto possiede un significato maggiore e diverso dalla semplice somma delle parti (1).

Applicata all'essere umano, la comprensione fenomenologica, epistemologica e funzionale è legata alla condizione di integrazione e intercorrelazione delle parti, senza l'uso di una metodologia riduzionistica di stampo meccanicistico, newtoniano-cartesiano. Nell'uomo, il network è formato da componenti biologiche, psichiche, spirituali, culturali e sociali connesse con l'ambiente, in un'interconnessione inscindibile tra le componenti, in cui flussi di informazioni hanno caratteristiche circolari e dinamiche con feedback tra le informazioni, dove ogni cambiamento in uno di questi livelli influenzerà simultaneamente e istantaneamente tutte le altre parti che compongono il sistema uomo-ambiente (2).

Le implicazioni filosofiche, epistemologiche e pragmatiche per l'assistenza sanitaria sono rilevanti. Storicamente e per natura intrinseca, il sanitario è olistico, ma le condizioni organizzative e culturali hanno modificato questa natura, a favore di un'assistenza legata non più alla visione dell'uomo in senso globale, ma a una visione riduzionistica, dove il focus è solamente il corpo malato, che ha bisogno di essere "riparato" in una sua parte specifica, e, di conseguenza, a favore di un'assistenza specializzata all'organo, non alla persona. Allora, l'essere umano diventa una macchina-corpo, che necessita solo di riparazioni, e la malattia e la disabilità sono considerate come entità oggettive, separabili, misurabili e modificabili, che non possono essere influenzate da pensieri e da emozioni.

Nel modello olistico, il dolore e la malattia hanno anche, nella componente psicosomatica, biologica, psicologica, sociale e spirituale, i loro fattori eziologici. L'intervento assistenziale olistico si basa sulla conoscenza e sulla consapevolezza che l'essere umano è un'interconnessione di corpo, mente, spirito ed energia, in cui le componenti sociale, culturale, relazionale e ambientale giocano ruoli importanti nel mantenimento della salute e del benessere individuale. Per tale ragione, l'azione assistenziale olistica è indirizzata verso l'individuazione delle risorse e del potenziale terapeutico e rigenerante del sistema mente-corpo.

Il mondo dei sintomi e dei segni non è più interpretato in maniera riduttiva come solo dato clinico, che richiede un trattamento specifico secondo il modello cartesiano e newtoniano, ma come nuovo linguaggio, forma di comunicazione del tutto e del sistema uomo, con significati molto più ampi, che può condurre alle vere cause del problema, che non sono mai univoche e uniche.

La salute non è definita da un'assenza di malattia, dualità tipica del modello biomedico, ma da una condizione di stato, da una qualità di condizione intesa come integrazione ed equilibrio del sistema individuale interconnesso con l'ambiente.

Ogni persona diventa un sistema irripetibile, non riproducibile e diverso da ogni altro individuo, perché la complessità individuale e la sua continua trasformazione nello spazio-tempo non permetteranno mai di identificare individui con le medesime caratteristiche, ed ogni soggetto ha percezioni peculiari del mondo interiore ed esteriore, percezioni che mutano nel loro divenire esistenziali, allontanando, così, ogni possibile tentativo di definizione che punti a dare una determinazione e una descrizione completa di una percezione umana.

Ogni persona possiede capacità, risorse ed energie che conducono al miglioramento della sua condizione, fino alla possibile guarigione, e tali capacità sono innate. L'azione dell'assistenza olistica ha l'obiettivo di aiutare la persona a identificarle, indirizzarle, potenziarle e, soprattutto, usarle.

Management sanitario e umanizzazione delle cure

L'UC è una vision manageriale legata al framework concettuale olistico, in cui i risultati delle attività sanitarie, non sono

solo legati ai trattamenti biomedici e all'assistenza standard, ma anche all'utilizzo di trattamenti non farmacologici e a un'organizzazione fortemente personalizzata, in cui il cittadino è considerato in maniera globale, come un essere umano con i suoi bisogni, non solo fisici, ma anche psicologici e spirituali.

L'UC è complementare e sinergica con la tecnologia e cerca di mantenere costante nell'organizzazione il concetto di persona e non di paziente, di cittadino e non di corpo da trattare, di essere unico e non di codice a barre o posto letto.

L'UC accoglie le esigenze sia quotidiane che di self-care della persona, cercando di introdurre un sistema di accoglienza e un sistema sanitario, assistenziale "umano", di vicinanza e di comprensione, attraverso strategie, metodi e strumenti moderni e scientifici.

Questa strategia di management ha un'azione non solo verso l'esterno, ma anche verso l'interno, vale a dire verso le professionalità che compongono l'organizzazione, soprattutto verso i sanitari. Infatti, secondo il paradigma olistico dell'UC, non può esserci una sanità capace di soddisfare i bisogni dei cittadini e capace di aumentare il benessere e la qualità di vita e di migliorare lo stato di salute della persona, se le professionalità e le persone dell'organizzazione sanitaria non hanno, a loro volta, uno stato di benessere, una buona qualità di vita e una migliore condizione di salute. Questo è estremamente evidente nella sanità contemporanea, dove la spersonalizzazione dell'assistenza e la sequenzialità burocratico-amministrativa hanno reso molti settori sanitari e, dunque, gli stessi sanitari soggetti di procedure amministrative e burocratiche che hanno allontanato queste professionalità dai cittadini.

Questo allontanamento, associato all'aumento dei carichi di lavoro, al tipo dei nuovi carichi (burocratizzazione, controllo budget, mero lavoro di segretariato, ecc.), alla riduzione del personale e ai tagli alla sanità di vario tipo, ha drasticamente ridotto la qualità di vita dei sanitari. Conseguentemente, si assiste a un innalzamento di malessere, insoddisfazione, probabilità di errori e conflitti con i pazienti, con i familiari e dentro l'equipe, portando a un clima organizzativo certamente non umanizzante, accogliente e pronto a soddisfare i bisogni di salute psicofisica.

In questo contesto di spersonalizzazione e di disumanizzazione dell'assistenza a un processo di riduzione del paziente a una patologia, organo, numero, ID, posto letto, codice a barre e così via, si è innescata la medicina difensiva: l'esplosione delle denunce alle autorità giudiziarie e le segnalazioni all'URP e al Tribunale dei diritti del malato e, non ultimo, articoli sui giornali, reportage televisivi e post di qualunque tipo sul web stanno portando a una progressione delle polizze assicurative dei sanitari, da un lato e all'aumento delle richieste di accertamenti dall'altro.

L'umanizzazione delle cure è strettamente collegata alla "Qualità" e, concettualmente, al ciclo di Deming, dove, nell'applicazione dell'approccio per processi, il primo principio delle norme ISO 9000:2000 del Sistema di Gestione per la Qualità pone come pilastro fondamentale l'organizzazione

mettendo in primo piano i propri pazienti, e di conseguenza, la necessità manageriale di comprendere le esigenze dei pazienti, non solo presenti ma anche future, perseguendo la soddisfazione dei loro requisiti, nonché di superare le aspettative del paziente.

Il management sanitario dell'umanizzazione delle cure segue un sistema circolare di step collegati che garantisca il miglioramento continuo (Fig. 1).

Nello specifico, le azioni strategiche del management dell'umanizzazione delle cure sono individuate nella Tabella I.

L'UC può contribuire a raggiungere e a migliorare diversi outcome del sistema sanitario e dell'assistenza sanitaria (Tabella II).

Per il raggiungimento degli obiettivi strategici legati all'implementazione dell'UC è necessario strutturare 4 aree: 1) Area Formazione; 2) Area Ricerca; 3) Area Valutazione; 4) Area Clinico-Assistenziale. Ogni area presenta le specifiche azioni, come mostrato nella Tabella III.

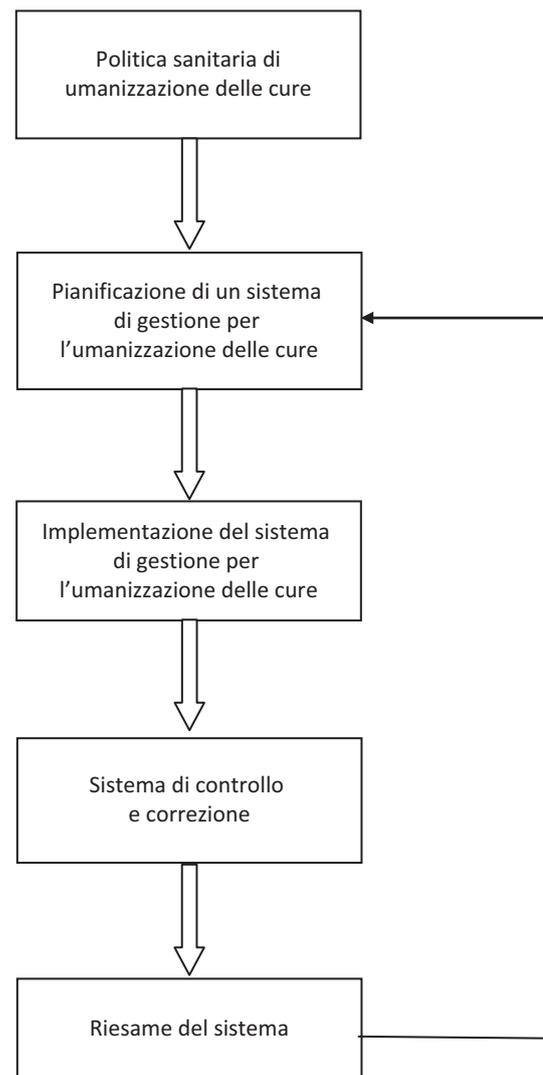


Fig. 1 - Sistema di management sanitario dell'umanizzazione delle cure.

Tabella I - Azioni strategiche del management dell'umanizzazione delle cure

N.	Denominazione Azione Strategica
1	Individuare degli obiettivi sull'umanizzazione delle cure in base alla mission e alla vision aziendali
2	Introdurre un sistema di valutazione dei risultati sull'umanizzazione delle cure
3	Introdurre gli indicatori di qualità sull'umanizzazione delle cure
4	Introdurre un sistema di reporting sull'umanizzazione delle cure
5	Promuovere i progetti di umanizzazione delle cure secondo gli indirizzi aziendali
6	Promuovere i progetti di umanizzazione delle cure con linee di intervento innovative
7	Promuovere dei corsi di formazione del personale sull'umanizzazione delle cure
8	Coordinare i progetti di ricerca sull'umanizzazione delle cure
9	Individuare il Referente dell'umanizzazione delle cure per ogni unità operativa
10	Individuare un gruppo di ricerca sull'umanizzazione delle cure per ogni presidio ospedaliero e per ogni distretto territoriale
11	Introdurre un sistema di valutazione dei risultati della ricerca sull'umanizzazione delle cure

Tabella II - Impatto dell'Umanizzazione delle cure

N.	Tipologia di impatto dell'UC
1	Garantire il conseguimento dei livelli essenziali di assistenza in maniera omogenea
2	Migliorare il grado di soddisfazione degli utenti
3	Ridurre la spesa farmaceutica
4	Ridurre la spesa sociosanitaria
5	Ridurre i contenziosi legali
6	Ridurre gli errori
7	Aumentare l'efficacia, l'efficienza, la sicurezza e l'appropriatezza
8	Ridurre le complicità
9	Ridurre i tempi di degenza
10	Migliorare le performance professionali
11	Migliorare l'organizzazione
12	Migliorare la relazione e la comunicazione sanitario-cittadino
13	Migliorare il grado di soddisfazione degli operatori sanitari
14	Ridurre il burn-out, il turn-over e il mobbing

Tabella III - UC e obiettivi strategici

Area Formazione	Area Ricerca	Area clinico-assistenziale	Area Valutazione
Formazione ECM, di livello base, sugli interventi di UC	Progettazione e conduzione di studi di ricerca di tipo qualitativo, quantitativo e mixed method nell'UC	Implementazione dell'umanizzazione delle cure nella pratica clinico-assistenziale	Strutturazione di strumenti di misurazione e valutazione dell'UC
Formazione ECM, di livello avanzato, sugli interventi di UC	Strutturazione di ricerche innovative per i bandi di finanziamento europei	Revisione della pratica clinico-assistenziale introducendo le tecniche olistiche presenti nell'UC	Individuazione degli indicatori e degli standard di efficacia delle performance nell'UC
Formazione ECM sui sistemi di implementazione delle UC	Strutturazione di Linee Guida sull'UC	Revisione degli standard assistenziali nella logica dell'UC	Implementazione del sistema degli indicatori
Formazione ECM sui sistemi di misurazione e valutazione delle UC	Strutturazione di procedure e protocolli di Evidence Based Practice nell'UC	Trasformazione delle UO in zone di innovazione e sperimentazione assistenziale nell'UC	Misurazione e valutazione sistematica in base a un planning
Formazione Universitaria con Master di primo livello in UC	Divulgazione dei risultati delle ricerche a livello nazionale e internazionale	Supervisione dell'assistenza basata sull'Evidence Based Practice nell'UC	Reporting annuale dei livelli di performance nell'UC

Normativa nell'umanizzazione delle cure

L'umanizzazione delle cure presenta un percorso legislativo in Italia, che parte dagli anni '90, attraverso il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, art. 14, comma primo, in cui si espongono i concetti sottoposti a gestione manageriale di personalizzazione e umanizzazione delle cure (3). Il Decreto Ministeriale 15 ottobre 1996 del Ministero della Sanità introduce anche un sistema di indicatori

per la valutazione delle dimensioni qualitative del servizio, riguardanti la personalizzazione e l'umanizzazione dell'assistenza (4).

L'articolo 1, comma primo, del Decreto Ministeriale 15 ottobre 1996 prevede che il Servizio Sanitario Nazionale introduca un sistema di indicatori per la verifica della qualità dei servizi e delle prestazioni sanitarie, con riferimento alla personalizzazione e all'umanizzazione dell'assistenza. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 19 maggio

1995 introduce la Carta dei servizi pubblici sanitari, la quale rappresenta un documento che descrive processi sottoposti a sviluppi e personalizzazione dell'assistenza (5). L'umanizzazione delle cure è legata ai concetti di trasparenza, con riferimenti alla Costituzione Repubblicana, all'articolo 3 nei principi di eguaglianza e all'articolo 97 nei principi di imparzialità e buon andamento della Pubblica Amministrazione (6) e, con la Legge 7 agosto 1990, n. 241, il principio di trasparenza dell'azione amministrativa è sancito in maniera esecutiva (7). Nel Patto per la Salute 2014-2016 in riferimento all'umanizzazione delle cure, c'è una previsione specifica al riguardo. Infatti, l'umanizzazione nell'organizzazione sanitaria garantisce il recupero della centralità del paziente, facendosi carico non solo degli aspetti fisici della malattia, ma anche di quelli psicologici, relazionali e sociali. Il concetto di centralità del paziente nei servizi sanitari è stato, infatti, più volte affermato in questi anni nella normativa internazionale, nazionale e regionale e i diritti dei pazienti sono la meta prioritaria dei singoli Paesi e delle associazioni di pazienti (8). Nell'Atto di Indirizzo del 2017 del Ministero della Salute, si esplicita come gli obiettivi possono essere raggiunti anche potenziando gli aspetti di umanizzazione delle cure (9). Nell'Atto di Indirizzo, al punto 5.3 "Qualità dei servizi sanitari e umanizzazione delle cure", si esorta a proseguire nel percorso di umanizzazione delle cure, attraverso una compiuta analisi dei reali bisogni delle persone, dei contesti, delle relazioni tra persone e ambienti e dei processi cognitivi ed emotivi individuali e di gruppo, in modo da individuare i bisogni latenti e di contestualizzare le richieste esplicite. Si prevede, inoltre, la predisposizione di un programma annuale di umanizzazione delle cure, che comprenda la definizione di almeno un'attività progettuale in tema di formazione del personale e di un'attività progettuale in tema di cambiamento organizzativo, indirizzato prioritariamente alle seguenti aree assistenziali: Area critica, Pediatria, Comunicazione, Oncologia e Assistenza domiciliare.

Formazione universitaria nelle UC

L'implementazione sistematica e scientifica in base a Linee Guida e il modello dell'EBCP possono essere garantiti con una formazione specifica dei sanitari a un alto livello scientifico dall'introduzione di un Master di primo livello in Umanizzazione delle Cure. Il percorso formativo del Master dovrebbe essere caratterizzato da una componente teorica che trasmetta un background di tipo metodologico e sistematico, con un collegamento costante tra gli aspetti olistici e l'EBCP. Strategico è l'utilizzo dei framework più avanzati prodotti dalla ricerca contemporanea, come quello quantitativo e PNEI. Fondamentale l'azione dell'acquisizione delle skill tecniche in riferimento agli interventi olistici evidence based e attraverso laboratori full immersion e il relativo tirocinio. In questo momento, in Italia manca tale tipo di formazione.

Conclusioni

Vision e mission di un'attività sanitaria contemporanea devono utilizzare gli strumenti di management legati all'umanizzazione delle cure, non solo per raggiungere gli obiettivi sociosanitari e assistenziali, ma anche per ridurre i contenziosi legali tra sanitari e pazienti, ridurre le segnalazioni negative che pervengono all'URP e ridurre gli articoli negativi che compaiono nei media e l'escalation delle richieste di accertamenti non necessari e degli importi assicurativi dei sanitari. Questi aspetti sono fondamentali in una società multimediativa, in cui l'impatto delle informazioni sull'opinione della società civile in riferimento alla qualità dei servizi sanitari deve essere governato in maniera strategica e l'umanizzazione delle cure è una di queste strategie.

In Italia, anche la normativa più recente, sia nazionale che regionale, introduce e sviluppa in maniera costante, nella produzione degli atti legislativi, riferimenti precisi sull'introduzione dell'UC, sulla gestione manageriale e sugli obiettivi da raggiungere.

L'UC viene introdotta nel contesto sanitario attraverso una serie di interventi evidence based che devono seguire una metodologia di pianificazione, organizzazione, direzione, coordinamento, monitoraggio e ricerca, nell'ottica della best practice.

La qualità di vita è un aspetto fondamentale per la vita di una persona, per un essere umano, soprattutto se è in una condizione di crisi, di malattia e di solitudine. Se un intervento non farmacologico in sinergia con i trattamenti convenzionali presenta miglioramenti in diversi outcome della qualità di vita di una persona, è un risultato eticamente, moralmente e scientificamente importante.

Il management sanitario, come indicato dalla letteratura scientifica e dalla normativa, deve essere capace di unire gli aspetti "freddi" legati ai farmaci, alla chirurgia, alla tecnologia e alla burocrazia con quelli "caldi", legati all'uomo, inteso come essere vivente non identificabile solo con un numero, un costo, un ID, un marcatore biochimico e un referto diagnostico strumentale. Questo approccio è, oggi, perdente. La società di oggi, i cittadini che accedono al SSN hanno maggiori informazioni, hanno un livello culturale più elevato, fanno confronti e spesso mostrano preconcetti di "malasanità", proprio dovuti alla non considerazione come esseri umani, al fatto di essere trattati appunto solo come "pazienti", soggetti che devono attendere, il cui parere, la cui opinione, le cui capacità interiori e le cui risorse di self-care spesso non vengono minimamente considerati.

Umanizzare le cure è un ricercare iniziative capaci di migliorare il contatto umano tra operatore sanitario e utente, ma anche tra gli stessi professionisti, e questo può essere fatto se esistono una pianificazione e un'attuazione, in definitiva, se esistono una struttura e un servizio di umanizzazione delle cure che permettano anche di recuperare l'immagine pubblica della sanità presso la società.

Umanizzare è un processo che interessa il concetto di dignità. La sofferenza e il dolore di una persona che ha problemi di salute possono essere trattati con la capacità, da parte dei sanitari, di “sentire” l’altro, di parlare e di capire quali sono le risorse della persona: dunque, la persona non è più un soggetto passivo di trattamenti sanitari, ma attivo, che ha bisogno di sentirsi integrato e le sue risorse possono essere inglobate per un migliore self-care, per l’empowerment.

La sfida contemporanea del management sanitario è la trasformazione, in tutti i processi sanitari, ospedalieri e territoriali, del nostro utente da soggetto passivo, da trattare e che subisce l’organizzazione, a un soggetto attivo, che è in rapporto dinamico con l’organizzazione. Il confine tra mondo sanitario e mondo dei “pazienti” non è managerialmente più sostenibile. Il manager sanitario di oggi deve far integrare nei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) gli interventi di umanizzazione delle cure che presentano evidenze scientifiche. Per esempio, la *music medicine* è una delle strategie guida per il cambio del paradigma, per togliere il confine e per far sentire l’utente un soggetto che partecipa

attivamente al suo percorso sanitario, in cui non esiste solo il suo corpo, ma in cui viene considerata e potenziata ogni sua risorsa, biologica, psicologica, culturale e sociale.

Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support for this manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. Von Bertalanffy L. General system theory. George Braziller. New York. 1972.
2. Laszlo E. The systems view of the world. George Braziller. New York. 1968.
3. Decreto Legislativo 30 dicembre 1992 n. 502.
4. Decreto del Ministero della Sanità 15 ottobre 1996.
5. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 19 maggio 1995.
6. Costituzione Repubblica Italiana.
7. Legge 7 agosto 1990 n. 241.
8. Patto per la Salute 2014–2016.
9. Atto di Indirizzo del Ministero della Salute 2017.

Progetto per uno studio pilota per un ambulatorio di nefrologia narrativa: un approccio bio-psico-sociale alla malattia renale cronica

Alessandro Toccafondi¹, Leonardo Mari², Umberto M.S. Caraccia³, Silvia Lapini⁴, Pietro C. Dattolo⁵, Claudia Capanni⁶, Stefania Polvani⁷, Marco Lombardi⁸

¹SOSD Psicologia Clinica in servizio presso SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2 ASLTC, Firenze - Italia

²Farmacia, Ospedale Borgo San Lorenzo, USL Toscana Centro, Firenze - Italia

³Coordinatore Ambulatorio di Medicina Narrativa ASL Rieti, Rieti - Italia

⁴SOSD Psicologia Clinica, ASLTC, Firenze - Italia

⁵SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2, ASLTC, Firenze - Italia

⁶Direzione Sanitaria Firenze 2, ASLTC, Firenze - Italia

⁷Sociologa, Azienda USL Toscana Sud-Est, Presidente Società Italiana di Medicina Narrativa (SIMeN), Arezzo - Italia

⁸SOS Nefrologia e Dialisi, ASLTC Ospedale del Mugello, Borgo San Lorenzo, Firenze - Italia

Project for a Pilot Study for a Narrative Nephrology Clinic: A Bio-Psycho-Social Approach to Chronic Kidney Disease

Introduction: Poor medication adherence in CKD patients is associated with high mortality and morbidity and can reach up to 80%. The most effective interventions to increase patients' adherence to treatments are conducted by a multi-professional team and with the active participation of patients and their families. Narrative evidence-based medicine has been proved as a useful methodology in the care of chronic patients also in promoting their adherence to treatments.

Methods: Around 50-70% of CKD patients treated in our centre will follow clinical protocol based on a narrative medicine approach: (1) patients will be invited to write a brief history related to their experience with the CKD and treatments; (2) screening for depression (HADS; PHQ-9); (3) intervention of pharmaceutical counselling aimed to explore patients' behaviours about taking their medications; (4) sharing of decision-making: the results of the narrative histories and of questionnaires will be discussed with the patients; (5) psychoeducational groups.

Results: The pilot phase of the project will last 6 months. During these months, patients will be monitored for biochemical (e.g. anemia) and anthropometric (e.g. blood pressure) parameters and depression. Medical visits or diagnostic tests missed by patients will also be recorded.

Conclusions: The development of an active role of patients in taking care of themselves is one of the main challenge of clinical nephrology. The present project aims to implement in the clinical routine a protocol based on the narrative medicine approach in which the biological, psychological and social needs of CKD patients are considered and discussed with them.

Keywords: Depression, Narrative medicine, Patient's compliance, Pre-dialysis, Quality of Life

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è definita come una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3

mesi ed è classificata in 5 stadi di crescente gravità, che vanno dalla patologia lieve (che necessita di terapia conservativa) fino all'assenza di funzionamento dell'organo, in cui spesso è necessaria la terapia sostitutiva (dialisi e trapianto, stadio 5d). Gli studi internazionali mostrano una prevalenza della MRC nella popolazione adulta che varia dal 6% al 10% (1), con un trend che appare in aumento. Le stime di prevalenza in Italia sono in linea con questi dati (2, 3).

È stato dimostrato che una diagnosi corretta e precoce e una terapia adeguata possano ritardare la progressione della malattia renale verso l'End-Stage Renal Disease (ESRD), arrestare l'evoluzione o, addirittura, in alcuni casi, portare a vari gradi di regressione della patologia (4). Anche dal punto di

Received: March 21, 2020

Accepted: March 30, 2020

Published online: April 24, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi

Nefrologia e Dialisi Ospedale Nuovo del Mugello

Via della Resistenza 60

Borgo San Lorenzo

50032 Firenze - Italia

lombardim@tin.it

vista economico, la possibilità di intervenire precocemente si tradurrebbe in un notevole risparmio, considerati gli alti costi della MRC, che variano da 10.000 euro anno/paziente per gli stadi 4 e 5 (5) (pazienti ancora in terapia conservativa) fino a 30.000–40.000 euro anno/paziente per la dialisi peritoneale e oltre 50.000 euro anno/paziente per i pazienti in emodialisi (6); i pazienti trapiantati hanno un costo di 80.000 euro il primo anno e di 10.000 euro gli anni successivi (7).

La persona affetta da MRC va indirizzata a un percorso diagnostico-terapeutico che si basa sul miglioramento degli stili di vita (in particolare dieta a basso contenuto di sale, con l'apporto proteico consigliato dalle Linee Guida nazionali per una sana alimentazione) e sul trattamento delle eventuali patologie concomitanti (8). Per il raggiungimento di questi scopi, il coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura e l'aderenza ai trattamenti identificati sono due elementi essenziali (9).

La scarsa aderenza alle prescrizioni mediche è una delle più importanti problematiche nella cura nei pazienti cronici in generale e con MRC in particolare ed è un elemento chiave della gestione del percorso diagnostico-terapeutico (10). La letteratura dimostra che la mancata aderenza al piano terapeutico concordato con il nefrologo può arrivare fino all'80% dei pazienti nefropatici (11, 12). La non aderenza è associata a una mortalità e a una morbilità elevate (12, 13) e costituisce un criterio negativo nella valutazione per l'inserimento nella lista d'attesa di trapianto. Inoltre, incrementa i costi per l'assistenza sanitaria in termini di maggiori esami diagnostici, frequenti accessi al Pronto Soccorso, dialisi in emergenza, degenze ospedaliere e attività del personale sanitario. Ottimizzare l'aderenza alle prescrizioni mediche è, quindi, una priorità assoluta in questo campo della salute (9).

Per favorire l'aderenza alle cure nella MRC, come in altre malattie croniche, è essenziale implementare interventi di alfabetizzazione sanitaria e di educazione terapeutica per il paziente e i suoi familiari. La letteratura internazionale riporta vari modelli di intervento; le esperienze più promettenti risultano essere quelle che vedono il coinvolgimento di un team strutturato e multi-professionale e la partecipazione attiva non solo del paziente ma anche dei suoi familiari (8, 14).

Uno dei fattori maggiormente associati alla mancata aderenza alle cure nei pazienti nefropatici è la depressione (15, 16), che rappresenta la psicopatologia più frequente nei pazienti affetti da MRC, interessando fino al 20-30% di questa popolazione di malati (17). Dal momento che i pazienti depressi hanno tre volte in più di probabilità di non aderire al percorso di cura rispetto ai pazienti non depressi (18), la prevenzione e il trattamento precoce dei disturbi depressivi, attraverso uno screening costante del distress psicologico e interventi psicologici specifici, possono incidere positivamente sull'aderenza del paziente al percorso di cura, migliorando, infine, i risultati clinici (19).

Sono numerosi gli aspetti che ostacolano l'aderenza alle cure; l'Organizzazione Mondiale della Sanità riporta come

questa sia ostacolata da una pluralità di fattori: sociali, economici e legati all'organizzazione dei servizi sanitari, alla relazione con i curanti, alle caratteristiche della malattia e delle terapie e a fattori psicosociali del paziente. Per intervenire efficacemente sul problema dell'aderenza alle cure sono necessari, pertanto, interventi multidisciplinari sul piano medico, psicologico e sociale, personalizzati in base alle specifiche problematiche dei pazienti, in modo da migliorare la relazione di cura e, di conseguenza, l'aderenza terapeutica (20).

Il progetto pilota

Il seguente progetto intende realizzare un intervento clinico per promuovere l'aderenza dei pazienti al percorso di cura. L'ambulatorio di Nefrologia Narrativa vuole essere un servizio integrato di umanizzazione e di etica delle cure, per i pazienti afferenti alla SOS Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale del Mugello afferente alla SOC di Nefrologia e Dialisi 2, dell'Azienda USL Toscana Centro. L'attività che si intende svolgere farà riferimento alle "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale" secondo il Documento di Consenso dell'Istituto Superiore di Sanità, dove sono state espresse, secondo l'Evidence-Based Medicine, definizioni e metodologie Narrative-Based Medicine (NBM), e alla successiva letteratura in merito.

Target

Pazienti afferenti all'ambulatorio di pre-dialisi in trattamento nefrologico perché affetti da MRC in fase pre-dialitica.

Sede del progetto e personale coinvolto

SOS Nefrologia e Dialisi Ospedale Borgo San Lorenzo, afferente alla SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2 diretta dal Dottor Pietro C. Dattolo. Il personale coinvolto è indicato nella Tabella I.

Tabella I - Personale coinvolto

Referenti
Dottor Pietro Claudio Dattolo - Direttore SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2
Dottoressa Silvia Lapini - Direttore SOSD Psicologia Clinica
Dottor Marco Lombardi - Direttore SOS Nefrologia e Dialisi Ospedale Borgo San Lorenzo
Personale necessario per lo svolgimento del progetto
Dottor Marco Lombardi - SOS Nefrologia e Dialisi Ospedale Borgo San Lorenzo
Dottor Alessandro Toccafondi - SOSD Psicologia Clinica, in servizio presso SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2
Dottor Leonardo Mari - SOS Farmacia Ospedale Borgo San Lorenzo
Dottor Umberto Mauro Salvatore Caraccia - Psicologo Coordinatore Ambulatorio Medicina Narrativa ASL Rieti

Obiettivi - fase di sperimentazione

Nella fase sperimentale l'obiettivo generale è valutare la fattibilità del progetto in termini di integrazione dell'attività nella routine clinica e l'aderenza dei pazienti alle attività proposte.

Obiettivi specifici:

- maggiore aderenza alle cure
- miglioramento della qualità di vita
- riduzione della sintomatologia depressiva clinicamente rilevante
- contenimento della progressione della MRC, delle sue complicanze e della progressione delle usuali comorbidità associate

Durata

Fase di sperimentazione: 6 mesi.

Metodologia

Una quota stimata in almeno il 50-70% degli oltre 100 pazienti afferenti all'ambulatorio di pre-dialisi dell'Ospedale Borgo San Lorenzo riceverà il seguente protocollo clinico (Fig. 1):

- 1) una prima visita medica alla presenza del nefrologo e di uno psicologo. Durante tale visita, laddove se ne ravvedano la possibilità e l'utilità, al paziente sarà chiesto di scrivere e riportare alle visite successive una breve storia relativa ai vissuti soggettivi legati alla sua malattia e al relativo percorso di cura. I vissuti, analizzati secondo procedure e nodi di analisi di medicina narrativa basata sull'evidenza, daranno luogo a dati che saranno utili per rendere le modalità assistenziali più idonee, più appropriate e più efficaci sul piano medico, psicologico e sociale e sul piano dell'umanizzazione delle cure. La cartella clinica del paziente sarà integrata (cartella parallela) con le informazioni raccolte dall'analisi delle narrazioni di malattia (storie scritte dai pazienti e analisi ottenute). Potranno avere accesso a tali informazioni tutti i sanitari coinvolti nella cura del paziente, compreso il suo MMG, secondo le norme vigenti sulla privacy, oltre che il paziente, qualora ne faccia richiesta;
- 2) screening per la depressione. Durante la prima visita medica, a tutti i pazienti sarà somministrato il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) o l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). I pazienti che otterranno un punteggio sopra il cut-off saranno invitati a una sessione individuale con lo psicologo;
- 3) intervento di counselling farmaceutico. Subito prima di ogni visita presso l'ambulatorio di pre-dialisi i pazienti saranno invitati a un colloquio con il farmacista della farmacia dell'ospedale, il quale somministrerà un

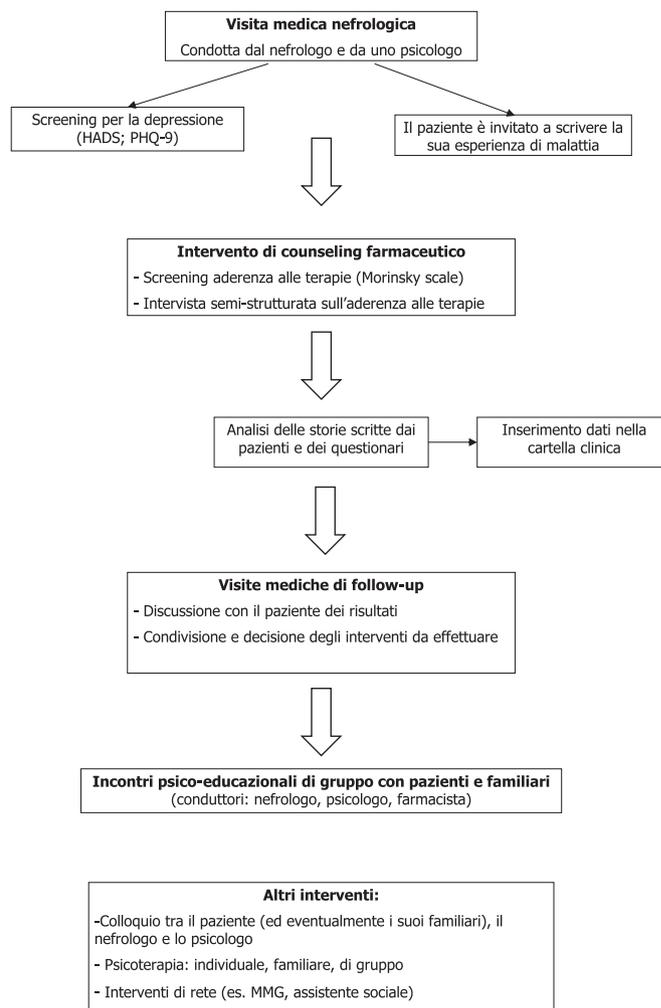


Fig. 1 - Protocollo dell'intervento di Medicina Narrativa per pazienti con MRC.

- questionario per l'aderenza alle terapie (Morisky Medication Adherence Scale) ed effettuerà un colloquio per esplorare atteggiamenti e comportamenti della persona verso le terapie;
- 4) restituzione al paziente e decision-making. Durante le successive visite di follow-up nefrologiche saranno discussi con i pazienti i risultati dell'analisi delle storie scritte e i risultati dei questionari. Nei casi di bassa aderenza alle terapie, saranno concordati possibili interventi per promuovere l'aderenza (per esempio, interventi psico-educazionali, psicoterapia, ecc.);
- 5) incontri psico-educazionali di gruppo. Ogni mese sarà svolto un incontro psico-educazionale di gruppo a partecipazione libera con i pazienti e i loro familiari, della durata di circa 1 ora e trenta/2 ore, condotto dal nefrologo, dallo psicologo e dal farmacista. Negli incontri saranno affrontate le principali tematiche legate alla MRC, alle terapie e ai comportamenti di salute (tra cui l'aderenza al percorso di cura).

Durante i mesi del progetto, i pazienti saranno monitorati rispetto ai valori biochimici (controllo metabolico del calcio-fosforo, dell'anemia, della progressione dell'insufficienza renale, ecc.) e antropometrici (peso, pressione arteriosa). Saranno, inoltre, registrate le eventuali visite mediche o gli esami diagnostici saltati dai pazienti.

Conclusioni

In un suo famoso libro "Istruzioni per rendersi infelici" (21), lo psicologo austriaco Paul Watzlawick riporta questo aneddoto:

Sotto un lampione c'è un ubriaco che sta cercando qualcosa. Si avvicina un poliziotto e gli chiede che cosa abbia perduto. «Ho perso le chiavi di casa», risponde l'uomo, ed entrambi si mettono a cercarle.

Dopo aver guardato a lungo, il poliziotto chiede all'uomo ubriaco se è proprio sicuro di averle perse lì.

L'altro risponde:

«No, non le ho perse qui, ma là dietro», e indica un angolo buio in fondo alla strada.

«Ma allora perché diamine le sta cercando qui?»

«Perché qui c'è più luce!»

È difficile abbandonare i luoghi che ci hanno illuminato per anni. Luoghi a cui spesso ci rivolgiamo per cercare risposte a problemi nuovi, anche se questi necessitano di soluzioni metodologicamente diverse.

Seguendo questo ragionamento la medicina non può dare risposte alla complessità dei bisogni di pazienti cronici poli-problematici attingendo a un *modus operandi* del passato, benché questo possa aver avuto a suo tempo un razionale e prodotto indubbi risultati.

L'adesione del paziente con MRC ai trattamenti rientra a pieno titolo in questa sfera e possiamo dire che tale fenomeno costituisce una delle principali sfide nel campo della nefrologia clinica. Lasciando appunto al passato un modello medico-paternalistico in cui il soggetto malato aveva più una mera funzione passiva, le attuali tendenze, che la Medicina Narrativa sposa e arricchisce, devono prevedere il coinvolgimento attivo dei pazienti e dei loro familiari nel percorso di cura.

Possiamo parlare di una co-costruzione dinamica del percorso assistenziale tra paziente e medico in cui quest'ultimo risponde al duplice bisogno del malato di conoscere e capire "*know and understand*" e di essere compreso e conosciuto "*feel known and understood*" (22).

Il progetto pilota esposto in questo articolo vuole essere un tentativo di implementare, nella pratica clinica degli ambulatori di pre-dialisi, un protocollo basato su un approccio di Medicina Narrativa in cui i bisogni biologici, psicologici e sociali dei pazienti sono presi in considerazione da un

team multi-professionale e discussi con i pazienti e i loro familiari.

Disclosures

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Financial support: The authors declare no financial support.

Bibliografia

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della MRC in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol*. 2011;28(4):401-7.
- Rosati A, Francesconi P, Profili F, Mennuti N. Prevalenza e rischi associati di mortalità ed eventi cerebro-cardio-vascolari in Toscana. *Toscana Medica*. Febbraio 2017.
- Ruggenti P, Peticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1213-24.
- Turchetti G, Bellelli S, Amato M, et al. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ*. 2017;18(7):847-58.
- Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27Suppl.3:iii73-80.
- Durand-Zaleski I, Combe C, Lang P. International Study of Health Care Organization and Financing for end-stage renal disease in France. *Int J Health Care Finance Econ*. 2007;7(2-3):171-83.
- Ministero della Salute. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica 2014.
- Mechta Nielsen T, Frøjk Juhl M, Feldt-Rasmussen B, Thomsen T. Adherence to medication in patients with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative research. *Clin Kidney J*. 2018;11(4):513-27.
- Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;30(1):39-44.
- Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res*. 2009;14(5):185-90.
- Ellis R, Welch J. Medication-taking behaviours in chronic kidney disease with multiple chronic conditions: a meta-ethnographic synthesis of qualitative studies. *J Clin Nurs*. 2017;26(5-6):586-98.
- Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:492-7.
- Yu YJ, Wu IW, Huang CY, et al. Multidisciplinary predialysis education reduced the inpatient and total medical costs of the first 6 months of dialysis in incident hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(11):e112820.
- Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int*. 2009;75(11):1223-9.
- Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, et al. Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. *Kidney Int Rep*. 2018;3(3):645-51.
- Cukor D, Peterson R, Cohen S, et al. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Prac Nephrol*. 2006;12:678-87.

18. DiMatteo RM, Lepper HL, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
19. Cukor D, Ver Halen N, Asher DR. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:196-206.
20. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(4):323.
21. Watzlawick P. Istruzioni per rendersi infelici. Feltrinelli Editore. 1997.
22. van Vliet LM, Epstein AS. Current state of the art and science of patient-clinician communication in progressive disease: patients' need to know and need to feel known. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3474-8.

La cura: una questione di merito?

Sandro Spinsanti

Istituto Giano per le Medical Humanities, Riano, Roma - Italia

The cure: is it a question of merit?

The SIAARTI document “Recommendations of clinical ethics for admission to intensive treatments and for their suspension” has stimulated mixed reactions. The “tragic decision” which clinicians may be required to take emerge in the background: which patients to accept and which to reject in intensive care units, which the epidemic has revealed to be less than required. Particularly, clinicians are invited to reflect on the concept of responsibility in choices. With regards to an ethical responsibility we are facing a medico-legal interpretation, that is translated into the explanation of the criteria with which choices are made and the assumption of their moral weight. This scenario of tragic choices confirms the intuition contained in the mythological figure of the “wounded healer”.

Keywords: Admission to treatment, COVID-19, Customization of choices, Ethical responsibility, Resource allocation

Un documento pubblicato dall’associazione dei medici anestesisti e rianimatori (SIAARTI) (1) sta suscitando un animato dibattito, attraversato da profondi timori. Si tratta di raccomandazioni rivolte ai colleghi dai quali dipende se avviare o meno a trattamenti intensivi i malati che ne hanno bisogno per sopravvivere. In concreto, il riferimento è ai malati ai quali l’epidemia di COVID-19 ha compromesso le capacità respiratorie. Le condizioni eccezionali nelle quali l’epidemia si sta sviluppando ci costringe a confrontarci con i limiti delle risorse disponibili. In termini crudi: la capacità delle rianimazioni sta raggiungendo il limite; una volta saturate, i medici dovranno decidere chi ammettere e chi escludere. Chi è destinato a sopravvivere?

In uno scenario di servizi sanitari privatizzati, diremmo cinicamente: la differenza tra i sommersi e i salvati la farà il mercato. Sopravvivrà chi ha i mezzi e le coperture assicurative. Per fortuna, il servizio sanitario pubblico, a base universalistica, ci protegge da questo incubo. Rimane, però, la necessità di un criterio per fare le scelte, quando la domanda eccede la disponibilità. Ci rifugeremo nel criterio dei “primi arrivati”? Anche questa ipotesi è inquietante. Qui si inseriscono i suggerimenti in questione rivolti ad anestesisti e rianimatori. Il criterio dei limiti di età ha evocato il fantasma

dei vecchi automaticamente esclusi. La “massimizzazione dei benefici per il maggior numero di persone” ha fatto emergere, analogamente, il criterio di scelte fatte sulla base della quantità di vita a scapito di altre valutazioni riferite alla persona.

La prospettiva della personalizzazione delle scelte evoca un antico problema: il medico è autorizzato a decidere chi merita di essere salvato? Il drammaturgo Bernard Shaw ha avuto il coraggio di portarlo a teatro, nel 1906, con *Il dilemma del dottore*. Immagina che il protagonista abbia inventato una nuova cura per i malati di tisi, ma ha una disponibilità limitata: non più di dieci posti. Una giovane signora gli chiede di prendere in cura suo marito, che è un artista famoso. La prima considerazione del dottore è brutale: “Non capita tutti i giorni di trovare una persona che meriti davvero di essere salvata. Dovrò far uscire un altro dall’ospedale, ma troverò sicuramente qualcuno peggiore di lui”. Salvo poi ricredersi, considerando che la signora è più interessante per lui come vedova...

Ecco la peggiore delle insidie: far dipendere la scelta del medico dalla qualità morale, vera o presunta, della persona malata. Ciò è, fortunatamente, escluso dalla deontologia professionale dei medici. Non abbiamo, con ciò, messo a fuoco quali possano o debbano essere i criteri positivi in base ai quali prendere le decisioni cliniche nei contesti di risorse insufficienti che obbligano a operare delle scelte. Forse, in questo ambito, possiamo, per il momento, proclamare, negativamente, “ciò che non siamo, ciò che non vogliamo” (Eugenio Montale): non possiamo accettare che la cura sia legata al merito, stabilendo una gerarchia tra persone più o meno degne.

Tenendo stretto questo imprescindibile criterio deontologico, siamo costretti ad affacciarci, volenti o nolenti, nel territorio dell’etica. Oltre allo scenario delle scelte “corrette”, qui

Received: March 29, 2020

Accepted: April 8, 2020

Published online: May 2, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Sandro Spinsanti
Istituto Giano
Via Stazzo Quadro 7
00060 Riano, Roma - Italia
Sandro.spinsanti@gmail.com

ci domandiamo quali rispondono ai criteri etici di decisioni “buone” o “giuste”. L’epidemia minaccia dalle fondamenta un edificio che, con grande fatica, da qualche tempo ci stavamo sforzando di costruire. All’alba del nuovo millennio, un gruppo di professionisti e di studiosi, per iniziativa dell’European Federation of Internal Medicine e dell’American College of Physicians, ha proposto la “Carta della professionalità medica”, pubblicata nel 2002 da *The Lancet* e *Annals of Internal Medicine* (2). Innovando la tradizione secolare dell’etica medica, che faceva coincidere la buona medicina con quella che assicura il bene del paziente, deciso dal medico in scienza e coscienza, la Carta individuava tre criteri con i quali le decisioni mediche si dovevano misurare: fornire cure efficaci, secondo lo standard delle conoscenze mediche, rispettare il paziente come persona autonoma, tenendo in considerazione le sue scelte e le sue preferenze, e garantire a tutti i cittadini uguali opportunità, con equità e senza discriminazioni. I tre criteri, sorretti rispettivamente dai principi di beneficenza, autonomia e giustizia, dovevano essere tenuti in considerazione contemporaneamente. L’etica medica passava, dopo una riproposta costante durata secoli, da una a tre dimensioni.

Il movimento di Slow Medicine è riuscito a sintetizzare questo cambio di paradigma proponendo cure “sobrie-rispettose-giuste”, ovvero cure appropriate, sulla base dei migliori studi di efficacia, costruite mettendo insieme le indicazioni cliniche con la biografia della persona malata e, quindi,

sollecitando un suo consenso come espressione di consapevolezza; cure rivolte a tutti quelli che ne hanno diritto e bisogno, senza privilegi. Ebbene, questa costruzione, insieme concettuale e pratica, minaccia di essere spazzata via dall’emergenza. Mancano le risorse (posti letto, ausili, farmaci, per non parlare di un sufficiente numero di professionisti) e di coinvolgimento del malato nelle scelte non si sente parlare, neppure nella forma estremamente riduttiva del consenso informato; l’equità si dilegua sotto la spinta del “triage”. Certo, “à la guerre comme à la guerre”... Ma l’etica della cura in tempo di pace è diversa. Con l’auspicio del ritorno della normalità, non possiamo che desiderare il ritorno a cure “sobrie-rispettose-giuste”.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.
Financial support: The author declares no financial support.

Bibliografia

1. Raccomandazioni di etica clinica per l’ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili. <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid19%20-%20Raccomandazioni%20di%20etica%20clinica.pdf>.
2. https://educazioneprofessionale.cdl.unimi.it/sites/ld72/files/2019-05/Carta_professio_medica.pdf.

La pandemia del nuovo Coronavirus 2019 e il trapianto renale

Aris Tsalouchos¹, Maurizio Salvadori²

¹Azienda USL Toscana Centro, S.O.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS Cosma e Damiano, Pescia, Pistoia - Italia

²Professore di Nefrologia, già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze - Italia

Covid 2019 pandemic and renal transplantation

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a major pandemic challenging health care. Infection has been reported in all ages, but older patients and immunosuppressed patients as the transplanted are at major risk. Prevention and treatment, whenever possible, are the commonly used strategies. Three steps may be distinguished. In the first step, prophylaxis is essential and based in avoiding any possible contact with infected people. Staying at home, masking the patient, carefully washing hands are the most commonly used strategies. If the disease develops in a transplanted patient, two steps must be added. In the first step, the reduction of the immunosuppressive therapy must be considered together with the administration of antiviral drugs. In a second phase of the disease, a severe lung involvement may develop mostly due to an inflammation cytokine induced. In this phase, in addition to an intensive ventilation requiring the intensive care unit, anticytokine drugs as tocilizumab should be considered.

Keywords: Coronavirus, Pandemic, Renal transplantation

Introduzione

Il COVID-19 è una malattia provocata dal nuovo Coronavirus, denominata Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La malattia è stata identificata per la prima volta nella provincia di Hubei in Cina nel dicembre 2019 (1).

I Coronavirus che infettano l'uomo sono sette. Quattro di questi hanno un andamento stagionale e circolano normalmente nell'uomo, provocando una lieve malattia a carico delle vie respiratorie ed eccezionalmente provocando polmoniti nei pazienti immunodepressi. In passato, due gravi epidemie sono state provocate da due differenti Coronavirus, la SARS-CoV o Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) e la MERS-CoV o Middle East Respiratory Syndrome (2, 3). La mortalità per questi due Coronavirus è stata rispettivamente del 10% e del 37%.

Il COVID-19 è più contagioso dei Coronavirus già conosciuti, ha origine dai pipistrelli e si trasmette da

uomo a uomo attraverso particelle aeree, feci o contatto diretto.

La malattia ha un'incubazione di uno-dieci giorni. Nella maggioranza dei casi, ha manifestazioni lievi simil-influenzali. Spesso, però, il COVID-19 si presenta clinicamente con febbre, tosse, mialgie e astenia (4). Nel 16-20% dei casi, i pazienti diventano gravi e critici e spesso richiedono il ricovero in terapia intensiva per una saturazione di ossigeno gravemente ridotta associata a polmonite bilaterale. Elevati livelli ematici di citochine, come IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 e TNF α , sono presenti nei pazienti che richiedono il ricovero in terapia intensiva (5).

I dati sul COVID-19 nei pazienti trapiantati sono ancora limitati e spesso sono case reports. Anche basandoci sulle esperienze maturate con gli altri due Coronavirus, gravi infezioni si possono verificare nei pazienti immunodepressi, fra cui i trapiantati. I dati recentemente pubblicati sull'ERACODA dell'ERA-EDTA hanno riunito 100 pazienti renali, il 75% dei quali con trapianto di rene (6).

I pazienti trapiantati di rene sono indubbiamente a maggior rischio di contrarre una grave infezione da COVID-19. Per questo motivo, si raccomandano diverse misure precauzionali e terapeutiche che possono essere così riassunte:

- a) profilassi
- b) modificazione dell'immunosoppressione
- c) terapia specifica per COVID-19 e per le sue complicanze
- d) controllo sui trapianti di rene sia da donatore vivente sia da donatore cadavere

Received: April 17, 2020

Accepted: April 20, 2020

Published online: May 6, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Salvadori
Azienda Ospedaliera Careggi
Largo Alessandro Brambilla 3
55100 Firenze - Italia
maurizio.salvadori1@gmail.com

Profilassi

Per i pazienti e per il personale addetto è raccomandata l'igiene attenta e ripetuta delle mani con sapone e soluzione alcolica.

È anche raccomandata la vaccinazione per prevenire infezioni batteriche secondarie, come l'antipneumococcica.

A parte le limitazioni imposte dai diversi governi, è assolutamente sconsigliato, per i pazienti trapiantati, mettersi in viaggio, se non per necessità assolute e documentate. La stessa raccomandazione vale anche per partner o familiari conviventi. Peraltro, in molti paesi, è raccomandato per tutti non uscire da casa.

Anche se non è definitivamente chiara l'opportunità di indossare una mascherina protettiva per naso e bocca, questa misura è raccomandabile, oltre a mantenere sempre una distanza adeguata da altre persone. Non è definitivamente chiaro se le mascherine N95 siano superiori alle comuni mascherine chirurgiche. Probabilmente sì, anche se sono più scomode da indossare.

Le posizioni sull'uso delle mascherine variano da paese a paese e da un'organizzazione all'altra (7), ma il loro impiego è, in genere, raccomandato e, in alcuni casi, imposto, soprattutto in ambienti chiusi.

Le misure profilattiche devono essere assolutamente maggiori per pazienti che presentino sintomi come febbre o tosse o che abbiano viaggiato negli ultimi quattordici giorni o che siano stati in contatto con persone con sospetta infezione da COVID-19 (8).

Nei casi di pazienti sintomatici, anche se l'eziologia COVID-19 non è accertata, diventa necessario l'uso di una mascherina protettiva, bisogna porre il paziente in un ambiente dedicato e protetto e bisogna seguire le Linee Guida aggiornate in continuazione, fornite dal centro per il controllo delle malattie infettive (CDC) (9).

Modificazione dell'immunosoppressione

In caso di pazienti trapiantati paucisintomatici con temperatura corporea $<38^{\circ}\text{C}$, tosse senza dispnea e Rx del torace negativa, deve essere interrotta la somministrazione di acido micofenolico dopo la conferma della positività al COVID-19. Deve anche essere sospesa la somministrazione di inibitori della calcineurina (CNI). Gli steroidi sono continuati o introdotti, se sospesi in precedenza (10).

Non tutti concordano sulle modalità di modificazione dell'immunosoppressione in questo tipo di pazienti. Il gruppo DESCARTES dell'EDTA suggerisce quanto segue (11):

- 1) in caso di pazienti asintomatici, senza infezione da COVID-19, non sono necessarie modifiche dell'immunosoppressione;
- 2) in caso di pazienti paucisintomatici:

- se i pazienti sono in triplice terapia, è opportuno interrompere MPA/AZA/mTORi e mantenere il paziente in duplice con CNI e steroidi;
- se i pazienti sono in duplice terapia, la continuano. Se la duplice è priva di steroidi, come in caso di CNI + MPA/mTORi, va considerata la sostituzione di MPA o di mTORi con steroidi a basso dosaggio;
- è sempre raccomandata la riduzione della CNI (ai più bassi livelli del range terapeutico, sempre, però, in considerazione del rischio immunologico) nei pazienti in cui non ci sia un chiaro miglioramento clinico dopo 3-5 giorni;

3) nei pazienti con lieve polmonite da COVID-19 e con saturazione dell'ossigeno in aria intorno al 94-95%:

- nei pazienti ad alto rischio, o per l'età superiore ai settant'anni o per comorbidità o per fattori di rischio (diabete, malattia cardiaca o polmonare, storia importante di fumo, BMI $>30\text{ kg/m}^2$, eGFR $<30\text{ mL/min}$, storia di terapia immunosoppressiva che induce una deplezione linfocitaria nei 3-6 mesi precedenti): interrompere MPA/AZA/mTORi, interrompere CNI e continuare con steroidi al dosaggio di 15-25 mg/die;
- nei pazienti ad alto rischio: interrompere MPA/AZA/mTORi, mantenere una duplice terapia con CNI e steroidi, ma ridurre i dosaggi di CNI;
- nei pazienti che iniziano il trattamento antiretrovirale, vanno sospesi le CNI;

4) nei pazienti con grave polmonite da COVID-19, con saturazione di ossigeno $<94\%$ in aria o che richiedano ventilazione non invasiva o trasferimento in terapia intensiva con o senza ventilazione meccanica:

- va sospesa tutta la terapia immunosoppressiva continuando solo con steroidi. Può essere considerata solo la continuazione a bassi dosaggi di CNI limitatamente ai pazienti a elevato rischio di rigetto.

Terapia specifica per COVID-19 o per le sue complicanze

Si devono distinguere una terapia antivirale e una terapia delle complicanze legate agli effetti del virus.

a) Terapia antivirale

Si avvale di cloroquina e idrossicloroquina. Studi effettuati in corso di SARS hanno documentato l'efficacia di tali farmaci. La loro efficacia sul COVID-19, valutata da alcuni studi, sembra essere limitata (12). L'idrossicloroquina sembra avere un maggiore effetto immunomodulante e un profilo farmacologico migliore. In un piccolo studio, la sua associazione con antivirali sembra abbreviare i tempi di negativizzazione della PCR (13).

La terapia antivirale si avvale di antiretrovirali di seconda generazione, come l'associazione di lopinavir/ritonavir. I dati

disponibili a ora sulla loro efficacia non sono, tuttavia, univoci.

Farmaci alternativi antiretrovirali sono le associazioni di darunavir/ritonavir o di darunavir/cobicistat.

Il remdesivir è un analogo nucleotidico la cui azione consiste nell'incorporare il farmaco nella catena di RNA neosintetizzata. La sua possibile efficacia è documentata da diversi studi (14-16).

b) Altri farmaci

L'azitromicina, almeno in uno studio, si è rivelata efficace in associazione con l'idrossiclorochina nell'accelerare i tempi di negativizzazione della PCR (13).

Il tocilizumab, in considerazione della sua elevata azione anti IL-6, sembra avere un'efficacia importante nei pazienti con ampio rilascio citochinico (17).

Molta importanza deve essere data all'interazione farmacologica fra cloroquina/idrossiclorochina, farmaci antiretrovirali e agenti immunosoppressori.

In caso di somministrazione di cloroquina/idrossiclorochina, è opportuno monitorare con attenzione i *trough levels* di ciclosporina, tacrolimus e inibitori di mTOR.

In caso di somministrazione di antivirali, deve essere interrotta la somministrazione degli inibitori di mTOR e degli inibitori della calcineurina (11).

Un problema emergente è quello della possibile mutazione del genoma virale. In uno studio *in press* su *Translational Medicine*, gli Autori hanno osservato che esistono otto mutazioni di SARS-CoV-2, distribuite diversamente nei differenti continenti. Il virus con mutazione in posizione 14408 è stato identificato in Europa verso metà febbraio 2020. È un virus con mutazione RNA dipendente RNA polimerasi (RdRp), che potrebbe rendere il virus resistente agli agenti antiretrovirali che agiscono a tale livello (18).

Trapianto renale da donatore vivente o da donatore cadavere

Data la scarsità dei dati, non è ancora chiaro se i pazienti in lista d'attesa e con infezione recente da COVID-19 possano essere trapiantati con tranquillità. In generale, il trapianto dovrebbe essere rimandato. Si raccomanda che, prima di rientrare in lista d'attesa, il paziente abbia due COVID PCR negative.

Per quanto riguarda i donatori, le stesse attenzioni devono essere poste per donatore vivente e per donatore cadavere. Il rischio non è chiaro, ma una trasmissione di RNA virale è stata documentata nel 15% dei trapiantati, in una casistica pubblicata (19).

Per fornire migliori raccomandazioni sull'utilizzo di organi provenienti da donatori viventi o da donatori cadaveri, la Società Americana dei Trapianti ha sviluppato la Tabella I e la Tabella II (19).

Tabella I - Screening epidemiologico e clinico per COVID-19 di potenziali donatori

Screening epidemiologico

Il donatore cadavere presenta qualcuno dei seguenti criteri?

- Ha viaggiato o risieduto nei precedenti ventuno giorni in un'area dove avveniva la trasmissione di COVID-19
- Ha viaggiato in aree a elevato rischio, secondo i criteri del CDC
- Ha avuto un contatto diretto con persone affette da COVID-19 o sospette tali nei ventuno giorni precedenti
- Ha avuto una diagnosi certa di COVID-19 negli ultimi ventotto giorni

Screening clinico

Il donatore cadavere ha avuto, negli ultimi ventuno giorni, qualcuno dei seguenti sintomi?

- Febbre >38°
- Malessere o sindrome tipo influenzale con o senza mialgie
- Tosse
- Difficoltà nel respiro
- Dolore addominali o diarrea non altrimenti spiegabili
- Perdita del gusto o dell'odorato

Tabella II - Classificazione dei donatori in base ai criteri clinici ed epidemiologici della Tabella I

Donatori ad alto rischio:

- uno o più dei criteri di screening epidemiologico *più*
- uno o più dei criteri di screening clinico

Donatori a rischio intermedio:

- uno o più dei criteri di screening epidemiologico e
- nessun criterio di screening clinico

Donatori a basso rischio:

- nessun criterio di screening epidemiologico e
- uno o più dei criteri clinici, senza, però, una chiara diagnosi e in assenza di test per COVID-19

Donatori a basso rischio:

- nessun fattore di rischio epidemiologico e
- nessun sintomo clinico

- In pratica si possono fornire le seguenti raccomandazioni:
- a) donatori viventi che abbiano recentemente viaggiato in località con forte diffusione virale o che siano stati in contatto con persone con infezione da COVID-19 o sospette tali devono essere mantenuti sospesi per almeno quattordici giorni;
 - b) donatori cadaveri affetti da COVID-19 non devono essere utilizzati;
 - c) donatori cadaveri a rischio epidemiologico per COVID-19, anche in assenza di febbre e di altri sintomi, devono essere esclusi dalla donazione di organi non salvavita;
 - d) donatori viventi o cadaveri guariti da COVID-19 da almeno ventotto giorni devono essere usati con cautela e l'opportunità di tali trapianti deve essere valutata caso per caso (8).

Conclusioni e previsioni

Chiaramente, trattandosi di una pandemia di recente insorgenza e dovuta a un virus finora sconosciuto, i dati che si possono ottenere sono ancora pochi e frammentari.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Società Americana per i Trapianti d'Organo solo ora, ad aprile, cominciano ad avere i primi dati attendibili.

Allo stato attuale, le raccomandazioni più accreditabili sono quelle concernenti la profilassi e, quindi, tutte le forme di isolamento possibili.

La riduzione dell'immunosoppressione è raccomandata solo per i pazienti sintomatici.

L'introduzione in terapia di agenti antivirali è ammessa, ma, in tal caso, è raccomandata un'estrema attenzione per le possibili interferenze che si possono avere con gli agenti immunosoppressori.

Farmaci monoclonali anticitochinici devono essere riservati ai pazienti più gravi e con compromissione polmonare.

Le prospettive sono rappresentate dallo sviluppo di agenti antivirali specifici per il COVID-19, anche se deve essere tenuto presente che lo sviluppo di mutazioni può rappresentare un problema molto serio.

Simile discorso vale anche per il vaccino per lo sviluppo del quale sembrano esserci tempi lunghi e con i limiti rappresentati dalle possibili mutazioni virali.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. [Epub ahead of print]
2. World Health Organization Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: https://who.int/csr/sars/country//table2004_04_21/en/. Accessed January 27, 2020.
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). November 2019. Available at: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed February 27, 2020.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
5. Center for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions and answers: Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and children. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/children-faq.html>. Accessed March 2, 2020.
6. ERACODA Study Report. The ERA-EDTA COVID-19 Database for Patients on Kidney Replacement Therapy. Available at: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/ERACODA-Study-Report-2020-04-07>. Accessed April 8, 2020.
7. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]
8. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Feb 24. [Epub ahead of print]
9. Centre for Disease Control. Follow updated guidelines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control.html>. Accessed April 8, 2020.
10. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management Of Patients On Dialysis And With Kidney Transplant During SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic In Brescia, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 4. [Epub ahead of print]
11. ERA-EDTA WG Descartes expert opinion regarding the management of immunosuppressive medication for kidney transplant patients during the COVID-pandemic. Available at <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/Expert-opinion-on-ISD-in-Covid-19>. Accessed April 8, 2020.
12. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. [Epub ahead of print]
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20 [Epub ahead of print]
14. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222-36.
15. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(12):6771-6.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
17. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123-7.
18. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Translational Medicine*. In press
19. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for Organ Donation and Transplantation. Updated March 30, 2020. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/information-for-transplant-programs-and-opos-regarding-2019-novel-coronavirus/>. Accessed April 8, 2020.

COVID-19: la bomba sulla salute e sulla Sanità. Ricostruiamo da lì

Marilena Cara¹, Alessandro Toccafondi², Roberto Russo³, Marco Lombardi⁴

¹Medico Nefrologo Psicologo Analista, socioanalista C.I.P.A. e I.A.A.P., Libero professionista, Padova - Italia

²SOSD Psicologia Clinica in servizio presso SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2 ASLTC, Firenze - Italia

³UO Nefrologia Dialisi Trapianto, Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Bari - Italia

⁴SOS Nefrologia e Dialisi, ASLTC Ospedale del Mugello, Borgo San Lorenzo, Firenze - Italia

Non siamo in grado di dire ciò che accadrà nel nostro prossimo futuro. Quello che sappiamo è che l'incertezza e la paura occupano prepotentemente il nostro presente.

L'unica certezza è che questa guerra ha colpito la salute. La bomba sganciata sul nostro punto vitale ha avuto un effetto domino, colpendo la Sanità, l'economia e, di conseguenza, la nostra sussistenza.

L'inizio dell'epidemia ha fatto risuonare nelle strade e nelle case la voce dei camici bianchi, fino ad allora sommersa e nascosta.

Il tempo della Sanità prima del COVID ha troppo spesso raccontato delle ombre, un tempo quasi come ritmato dal suono dei tamburi della malasanità: ad ogni rintocco seguivano un'accusa, un "colpevole" e un "approfittatore" del posto statale che veniva stanato.

Stiamo vivendo una frattura epocale, una crisi: la crisi della Sanità.

Questo è il momento per ricominciare con nuove prospettive e, se così non fosse, tutte le cose che oggi si sostengono sui nuovi "eroi" finirebbero per rivelarsi solo parole del momento e una dolorosa ipocrisia.

Prendersi cura della salute, che è il nostro bene più prezioso, racchiude un senso di coraggio e di responsabilità che non si esaurisce nelle parole, ma si concretizza in un processo diagnostico e terapeutico che deve portare a dei risultati tangibili: guarire e curare la malattia e il dolore.

Coloro che gestiscono la Sanità rappresentano il pilastro fondante della nostra collettività e la pandemia ce lo insegna. Il COVID ha messo con le spalle al muro sanitari e custodi della Sanità, obbligandoli a una scelta, "La Scelta": ripristinare

la vecchia Sanità o farla evolvere, facendo crescere un nuovo modo per prendersi cura di chi cura e, quindi, della salute collettiva.

I medici, gli infermieri e gli operatori sanitari hanno dato la vita per la collettività, dimostrando a tutti l'importanza dei valori umani, al di là di uno stipendio e della svalutazione derivante dall'essere trattati come numeri e non come persone.

La psicanalisi, che studia il funzionamento psichico, permette di prevedere cosa potrebbe accadere domani alle persone che, oggi, lavorano negli ospedali e curano i pazienti COVID e vivono nei reparti COVID.

Le persone che oggi vivono il carico emotivo della cura estrema si troveranno domani ad affrontare un'area traumatica di cui oggi non sono ancora consapevoli.

Il trauma è ciò che spezza lo scorrere ordinario delle nostre vite, è guardare l'inguardabile.

Da medico (CM) che ha vissuto i reparti ospedalieri, posso permettermi di affermare che queste persone attualmente passano le loro 36 ore settimanali e più a contatto stretto con la morte tangibile, con la sofferenza, con il sentire sulla pelle la mancanza di respiro del paziente che sta morendo di fronte ai loro occhi, con il dolore di dover comunicare un decesso. Conosco bene quella sofferenza dell'Anima, quando, nella notte, ti torna alla mente l'ultimo sguardo del tuo paziente che ti chiede di non abbandonarlo, quando ti risuona nella mente il silenzio angosciante che irrompe nella telefonata in cui avvisi della morte di un padre, di una moglie o di un figlio.

So cosa significa accompagnare una persona alla morte. Constatere un decesso è l'ultimo atto medico, un atto fatto di dolore, di mistero, di incredulità. Quante volte ho sentito i colleghi dire: "quando constato un decesso controllo sempre più volte tutti i parametri vitali perché ho la sensazione che il paziente si possa risvegliare". Rimani accanto all'ultima espressione del suo volto, la sua vita e la sua Anima ti scorrono nella mente come un film. Fare il medico, ancor più essere medico, è un lavoro emotivamente faticoso e profondo, di cui non ci si rende neppure conto, perché non si ha o non si vuole avere il tempo per pensare questa cosa. Ricordo che, dopo la constatazione di morte, chiedevo di essere lasciata sola nella stanza con il mio paziente per pensarci ancora

Received: April 16, 2020

Accepted: April 16, 2020

Published online: May 6, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Marilena Cara
via Cellini 4
Noventa Padovan, Padova - Italia
marilena.cara@libero.it

una volta, così mi ha insegnato un grande padre spirituale. Accompagnare alla morte è un'esperienza che intacca l'Anima. Dall'esterno tutto appare normale routine, perché sai che devi andare avanti a curare altre persone, devi procedere a fare il tuo dovere e non puoi permetterti di cedere ai pensieri e alle emozioni.

Possiamo immaginare cosa accade nell'Anima e nella psiche di tutte le persone che hanno visto morire un paziente dopo l'altro con la sensazione di grande impotenza? Possiamo immaginare quanto difficile sia per un medico fare i conti con l'impotenza che dilaga di fronte a una strage? Possiamo immaginare il dolore di un'infermiera infettata da COVID nel vedere i propri familiari infettati a causa sua o, peggio, nel vedere il proprio padre morire di COVID sapendo che sei tu la causa di contagio?

La psicologia conosce ciò che accade all'Anima, ma il medico lo vive. Le due prospettive non possono più rimanere separate. La teorizzazione e il vissuto non possono più rimanere disgiunti.

La psicologia conosce bene la teoria della dissociazione psichica di cui i sanitari soffrono, ma forse non tutti l'hanno vissuta.

Per quanto l'empatia possa venire in aiuto alla comprensione emotiva dell'altro, sappiamo bene, noi analisti, che la vita clinica del terapeuta è altrettanto fondamentale. Dissociare un'emozione senza rendersene conto perché nessuno ti ha mai illustrato cosa sia è un processo praticamente automatico di fronte alla morte di un tuo paziente e alla sofferenza scolpita sul suo volto e su quello dei familiari, alla paura di essere contagiati e alla paura di morire come loro, i tuoi pazienti.

Piccoli momenti di dissociazione mentale sono necessari per poter affrontare il dolore e la paura. I sanitari, ma, in particolar modo, i medici che hanno il peso della responsabilità ultima del paziente, non hanno, generalmente, consapevolezza di questo, non possono averla, non è mai stata loro illustrata. Chi ha vissuto il COVID da vicino si troverà ad affrontare vissuti emotivi e ricordi intrusivi di questa esperienza.

La *psicologia medica* dovrebbe essere la nuova formazione per la nuova Sanità fatta da psicoterapeuti esperti di Sanità, che sappiano unire la psicologia alla medicina.

La *psicologia medica* dovrebbe essere parte integrante della nuova Sanità che tutti noi siamo chiamati a costruire. In questo processo, sarà fondamentale il contributo di psicologi

e psicoterapeuti esperti di Sanità e delle implicazioni psicologiche e psicopatologiche nei contesti sanitari, figure che sappiano unire la psicologia alla medicina.

Possiamo pensare alla creazione di gruppi di lavoro di professionisti con formazione ed esperienza specifica in ambito sanitario e nell'area traumatico-dissociativa, coordinati e supervisionati da linee comuni di intervento, che realizzino in tempi brevi una formazione sul campo, attraverso gruppi di lavoro e lezioni teoriche, al fine di rimarginare diverse fratture: per esempio, il senso di colpa per avere perso un familiare dopo averlo contagiato con il COVID, i ricordi di morte e sofferenza che risalgono a un periodo concentrato nel tempo, il lutto dei colleghi morti sul campo, la suggestione corporea (senso di dispnea, ansia, disturbi intestinali, dolori muscolari) che potrebbe continuare a esistere, il persistere della paura di riprendere un contatto fisico con i familiari. Parte del progetto dovrebbe comprendere anche colloqui individuali laddove fosse necessario.

Purtroppo, la mentalità medica italiana è ancora troppo poco abituata a considerare l'importanza degli aspetti emotivi nella formazione delle persone che vivono sotto i camici bianchi, ma sarà indispensabile ripartire da nuove prospettive.

La relazione con i malati, con la sofferenza, con la morte, il confronto con l'impotenza, la rabbia, l'angoscia. Per coloro che si occupano della cura delle sofferenze umane il rapporto con questi temi è ordinario e costante.

Tuttavia, raramente noi medici siamo stati formati ad affrontare, interiormente, pensieri ed emozioni di questa portata, ritrovandoci da soli con una sofferenza a cui nessuno ci ha insegnato a dare un nome. In questo senso, è necessario che queste tematiche diventino sempre più parte integrante del percorso formativo di base e specialistico del medico, così come di tutte le altre figure sanitarie.

Ci rivolgiamo a coloro che sono in prima linea e, soprattutto, a coloro che hanno la responsabilità di amministrare la *nuova Sanità*. Potrebbe essere l'inizio di una nuova medicina.

Operatori, infermieri e medici prima di tutto sono uomini, non eroi estemporanei.

Non lasciamoli soli nella nebbia.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: The authors declare no financial support.

Coronavirus e ambiente: una sfida per il pianeta e per la salute

Cristiano Magnaghi¹, Elena Brioni², Donato Leopaldi³, Marisa Pegoraro⁴, Giuseppe Vezzoli⁵, Paolo Manunta², Maria Teresa Parisotto⁶

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italia

²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italia

³U.O. Nefrologia e Dialisi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano - Italia

⁴U.O. Nefrologia e Dialisi, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Italia

⁵IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italia

⁶Board Member of European Specialist Nurses Organization (ESNO), Bruxelles - Belgio

Coronavirus and environment: a challenge for the planet and the health

In late December 2019, some patients were hospitalized with an initial diagnosis of pneumonia of unknown etiology. These patients were epidemiologically linked to a wholesale market of seafood, wild animals and meat located in Wuhan, Hubei province, China. Acute respiratory disease caused by a new Coronavirus SARS-CoV-2, formerly known as 2019-nCoV, afterwards as Coronavirus disease 2019 (COVID-19), spread throughout China and received the attention of the entire world. Analysis of the genomic sequence of COVID-19 showed 88% of identity with two bat-derived severe acute respiratory syndrome-like Coronaviruses. Illegal and sustainable wildlife trade is the second largest direct threat to species after habitat destruction. Each year, hundreds of millions of plants and animals are captured or collected in the wild to be sold as food, pets, medicines, ornaments and for a variety of other reasons. Even the climate crisis could offer dangerous scenarios in addition to another fundamental chapter of the environmental pillar which is the one concerning air quality. There is a solid scientific literature which correlates the incidence of viral infection cases with concentrations of atmospheric particulate matter (e.g. PM10 and PM2.5). Despite the current regulations, which limit the levels of certain atmospheric pollutants, there are still numerous negative health effects deriving from exposure to these agents. However, it can be said that chronic air pollution, such as peaks of concentration of fine dust and other pollutants, acts as a pejorative factor in cases of epidemics.

Keywords: Air Pollution, Coronavirus, Environment, Spillover, Viral Infection

Alla fine di dicembre 2019, in Cina, un gruppo di pazienti è stato ricoverato in ospedale con una diagnosi iniziale di polmonite di eziologia sconosciuta. Questi pazienti erano epidemiologicamente legati a un mercato all'ingrosso di frutti di mare, animali selvatici e carne a Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina (1, 2). La malattia respiratoria acuta, causata da questo nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2, precedentemente

noto come 2019-nCoV e, poi, come malattia Coronavirus 2019, COVID-19), si è diffusa in seguito in tutta la Cina e ha ricevuto attenzione in tutto il mondo. Il 30 gennaio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato ufficialmente l'epidemia COVID-19 come un'emergenza di sanità pubblica di interesse internazionale (3).

I sintomi dell'infezione da COVID-19 compaiono dopo un periodo di incubazione di circa 5 giorni (4). Il periodo dall'esordio dei sintomi della malattia COVID-19 alla morte varia da 6 a 41 giorni, con una mediana di 14 giorni. I sintomi più comuni all'inizio della malattia COVID-19 sono febbre, tosse e affaticamento, mentre altri sintomi includono produzione di espettorato, mal di testa, emottisi, diarrea, dispnea e linfopenia (5).

Sulla base dei risultati del sequenziamento del genoma del virus e dell'analisi evolutiva all'origine del nuovo Coronavirus c'è il fenomeno dello *spillover*, il "salto", che permette al patogeno di passare da una specie all'altra. In questo caso,

Received: April 19, 2020

Accepted: April 20, 2020

Published online: May 13, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Elena Brioni

IRCCS Ospedale San Raffaele

Via Olgettina 60

20132 Milano - Italia

brioni.elena@hsr.it

l'analisi della sequenza genomica di COVID-19 ha mostrato l'88% di identità con due Coronavirus simili alla sindrome respiratoria acuta grave derivati dai pipistrelli, indicando che questi mammiferi sono il legame più probabile tra COVID-19 e l'uomo (6). Una trasmissione efficiente da uomo a uomo è un requisito fondamentale per la diffusione su larga scala di un nuovo virus. Il contagio da persona a persona avviene principalmente attraverso il contatto diretto o attraverso le goccioline che si diffondono se un individuo infetto tossisce o starnutisce (7).

Sappiamo che il 60% di tutte le malattie infettive nell'uomo è di origine zoonotica (8) e la Cina ha una lunga storia di mercati di animali vivi considerati vitali per le comunità di tutto il paese. Pertanto, è improbabile che questi mercati verranno chiusi definitivamente, sebbene la loro chiusura sarebbe il deterrente più forte per un'altra epidemia di malattia zoonotica. La sorveglianza di questi mercati può essere vitale per controllare la diffusione delle malattie zoonotiche e dovrebbero essere adottate misure appropriate per garantire che vengano utilizzati protocolli sanitari e igienici che limitino il contatto tra animali vivi ed esseri umani (9).

Il commercio illegale e sostenibile della fauna selvatica è la seconda più grande minaccia diretta alle specie dopo la distruzione dell'habitat. La distruzione dell'habitat per mano umana rompe gli equilibri biologici e annulla ogni tipo di barriera naturale, le modifiche apportate dall'uomo per nuove edificazioni, la creazione di nuovi pascoli e la produzione di carta e legname e cancellano parte di quelle specie animali che rappresentano un argine tra i virus e l'essere umano, aumentando, così, i rischi di contagio. Colpisce, in particolare, i più poveri del mondo che dipendono da animali selvatici locali per la carne e da alberi e piante locali per cibo e medicine.

Se, per il Coronavirus, il meccanismo identificato è quello di un "salto" di specie innescato dalla promiscuità con animali selvatici unito alla concentrazione di popolazione nelle megapoli e al trasporto dato dalla globalizzazione, la crisi climatica potrebbe, invece, offrire scenari ancora più pericolosi. Per tale motivo, un altro capitolo fondamentale del pilastro "ambiente" è quello che concerne la qualità dell'aria.

Riguardo agli studi sulla diffusione dei virus nella popolazione vi è una solida letteratura scientifica che correla l'incidenza dei casi di infezione virale con le concentrazioni di particolato atmosferico (p. es., PM10 e PM2,5). È noto che il particolato atmosferico funziona da *carrier*, ovvero da vettore di trasporto, per molti contaminanti chimici e biologici, inclusi i virus (10).

Nonostante le normative vigenti, che limitano i livelli di determinati inquinanti atmosferici, sussistono ancora numerosi effetti negativi sulla salute derivanti dall'esposizione a questi agenti.

Pochi studi si sono concentrati sulla possibile associazione tra inquinamento e malattie trasmissibili. Inoltre, in concomitanza con il rapido sviluppo economico e con l'urbanizzazione, l'inquinamento atmosferico è diventato un grave

problema e rappresenta una grave minaccia per la salute della popolazione.

Cui et al. (11), in uno studio ecologico condotto tra il 2002 e il 2003 rispetto alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS), che ha causato 349 morti con 5327 casi probabili segnalati nella Cina continentale, dimostravano un'associazione positiva tra livelli di indice di inquinamento atmosferico (API) e mortalità. L'analisi ecologica condotta tra 5 regioni con 100 o più casi di SARS ha mostrato che il tasso di mortalità del caso è aumentato con l'incremento dell'indice di inquinamento atmosferico (mortalità del caso = $-0,063 + 0,001 * API$). Uno studio parzialmente ecologico basato sull'esposizione a breve termine ha dimostrato che i pazienti con SARS provenienti da regioni con API moderati avevano un rischio aumentato dell'84% di morire di SARS rispetto a quelli provenienti da regioni con API bassi (RR = 1,84, IC al 95%: 1,41-2,40).

Uno studio multicentrico del 2017 (12), condotto in 47 città della Cina, analizzava, comparando i dati sull'influenza, le misurazioni al suolo di PM2,5 e i dati meteorologici, l'impatto delle particelle fini ambientali sulla trasmissione dell'influenza e gli effetti di modifica della temperatura. Lo studio dimostrava che, complessivamente, il 10,7% dei casi di influenza può derivare dall'esposizione al PM2,5 ambientale e che la trasmissione influenzale associata al PM2,5 era modificata in base alle condizioni meteorologiche. L'esposizione al PM2,5 è associata a una vasta gamma di malattie, tra cui quelle cardiovascolari e quelle respiratorie (13).

Le azioni dell'uomo e alcune malattie hanno un impatto sulla salute delle persone e sull'aspetto economico e sociale. Attraverso piani di sviluppo responsabili e sostenibili, con particolare occhio di riguardo ai cambiamenti climatici e a sistemi che garantiscano uno sviluppo quanto più naturale possibile, il genere umano potrà proliferare in armonia con l'ambiente che lo circonda. Per quanto non si possa arrivare a una conclusione generale quantitativa, dato che i diversi studi valutano contesti specifici sui quali giocano molti fattori diversi, si può, però, affermare che l'inquinamento cronico dell'aria e i picchi di concentrazione di polveri sottili e di altri inquinanti agiscono come fattori peggiorativi in caso di epidemia. Ed è perfettamente plausibile che ciò avvenga, sia sotto forma di possibile veicolo che amplifica la diffusione del virus sia come fattore di stress cronico che potrebbe rendere più vulnerabile la popolazione agli effetti dell'epidemia; attualmente, però, non è ancora possibile, nel caso italiano, stabilire di quanto.

Disclosures

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.
Financial support: The authors declare no financial support.

Bibliografia

1. Bogoch A, Watts A, Thomas-Bachli A, et al. Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27(2).

2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-2.
3. Guo Y, Cao Q, Hong Z, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
4. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207.
5. Huang CY, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
6. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20.
7. Munster VJ, Koopmans M, Van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China – Key Questions for Impact Assessment *N Engl J Med.* 2020;382(8):692-4.
8. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2005;(11):1842-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367654/pdf/05-0997.pdf>.
9. Peeri NC, Shrestha N, Siddikur Rahman MD, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020;dyaa033. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>.
10. Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol.* 2007;19(14):1135-46.
11. Cui Y, Zhang Z, Froines J, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health.* 2003;2(1):15. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-15>.
12. Chen G, Zhang W, Li S, et al. The impact of ambient fine particles on influenza transmission and the modification effects of temperature in China: A multi-city study. *Environ Int.* 2017;(98):82-8.
13. Arnold C. Disease burdens associated with PM2.5 exposure: how a new model provided global estimates. *Environ Health Perspect.* 2014;122(4):A111.

Le abitudini al tempo del Coronavirus

David Mariani¹, Raffaele Picco², Francesca Capitanini³, Alex Porciani⁴, Marco Lombardi⁵, Luigi Capotondo⁶, Alessandro Capitanini⁷

¹Healthy Habits Academy Montecatini Terme, Pistoia - Italia

²Nutrizionista e farmacista, Romentino, Novara - Italia

³Facoltà di Medicina Università degli Studi di Firenze, Firenze - Italia

⁴Ingegnere informatico, libero professionista, Zurigo - Svizzera

⁵SOS Nefrologia e Dialisi, Ospedale del Mugello, ASL Toscana Centro, Firenze - Italia

⁶Già nefrologo presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena, Siena - Italia

⁷SOC Nefrologia e Dialisi Ospedale San Jacopo, Pistoia, e ASL Toscana Centro, Firenze - Italia

Habits in the time of Coronavirus

Introduction: The COVID-19 pandemic that hit the humankind in December 2019 is steering quick and drastic changes to our habits. The goal of our research is the analysis of the emotional, healthy and physiological effects of this radical routine disruption, in a sample of 3000 Italian people.

Methods: We made use of a 5-days flash survey in an anonymous way, available from April 5th until April 10th.

Results: As expected, the results show a decrease in health, after just one month of lockdown, at several stages: emotional, relational, nutritional and physical.

Conclusions: This quarantine period can be considered as an extreme example of immediate sedentary and isolation effects on people. Home habits such as basic physical activity, circadian rhythm routine, proper diet, and correct information consumption can be useful to increase our resilience in difficult times like the current one, but also in our next future.

Keywords: COVID-19, Exercise, Healthy habits, Nutrition, Psychology, Sedentary lifestyle, Social distancing

Introduzione

Dicembre 2019: in Cina, precisamente nella città di Wuhan, comincia a essere diagnosticato un alto numero di infezioni respiratorie acute. Si tratta di polmoniti con caratteristiche diverse da quelle abituali.

Ben presto, questo focolaio si espande e pian piano si difonde anche in Europa, mettendo in ginocchio Spagna, Francia, Germania e molti altri paesi, in primis la nostra Italia.

È una situazione mai vissuta dai tempi della guerra. In poco più di 2 mesi si parla di "Pandemia" e diamo un nome al responsabile di queste strane polmoniti: Coronavirus 19, in gergo medico COVID-19.

Non appena comprese le caratteristiche di contagiosità e pericolosità per la salute umana di questa nuova infezione, le istituzioni nazionali si sono viste costrette, nel tentativo di contenere la diffusione della patologia, a porre in atto fortissime limitazioni su spostamenti, contatti e libertà personale. Questo, chiaramente, ha provocato un cambiamento repentino e di grande impatto sulle abitudini di vita di milioni di persone.

L'indagine alla base di questo lavoro si propone di analizzare gli effetti che questo vero e proprio stravolgimento della nostra routine ha prodotto a livello emotivo, fisico e fisiologico e ci lascia intravedere, come fosse un trailer, le conseguenze di una vita fortemente sedentaria.

In Italia, infatti, i DPCM (Decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri) hanno, via via, aumentato i divieti atti a regolamentare le uscite e gli spostamenti, anche nell'ambito della propria provincia, arrivando a sconsigliare, per non dire a vietare, la pratica di qualunque attività fisica all'aperto e autorizzando soltanto gli spostamenti per motivi di salute e cause di forza maggiore: la situazione in cui la maggior parte della popolazione si è venuta a trovare è stata quella di dover trascorrere settimane barricata nella propria abitazione.

Prendiamo, dunque, in esame l'impatto che questa situazione può determinare sulla salute umana.

Received: April 15, 2020

Accepted: April 16, 2020

Published online: May 6, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

David Mariani

Healthy Habits Academy

51016 Montecatini Terme, Pistoia - Italia

d.mariani@healthyhabits.it

In primis, il risvolto concreto di questa situazione è stato il passaggio (o il proseguimento) a una vita più sedentaria. Dal punto di vista fisiopatologico, la sedentarietà risulta essere uno dei più grandi mali dell'umanità, tanto da essere indicata come il quarto fattore di mortalità precoce dall'OMS (1).

Lo stare fermi, seduti per ore, produce effetti veramente pericolosi per l'organismo umano: basti pensare che 8 ore di immobilità quotidiane, su una sedia o su un divano, sono in grado di ridurre la durata media della vita quotidiana di quattro anni (2).

Se è vero, infatti, che l'esercizio fisico è il farmaco più potente (ed economico) mai inventato, in grado di intervenire in via preventiva su moltissime patologie, è altrettanto vero che privarsene vuol dire, per contro, dare il via libera a una serie di disfunzioni che riguardano l'organismo in tutti i suoi apparati.

La sedentarietà non è solo un fattore predittivo di mortalità, ma anche un potente acceleratore di tutta una serie di cattivi comportamenti, ben identificati sia dal punto di vista sociale che fisiologico (3). La ricerca scientifica ha, infatti, evidenziato che le persone sedentarie sono più esposte al rischio di avere il vizio del fumo, consumare alte dosi di alcolici, abusare del cibo e avere peggiori relazioni sociali.

La permanenza nella propria abitazione, poi, oltre a renderci più sedentari, ci spinge ad abusare della tecnologia, con il conseguente uso eccessivo di dispositivi come tv, computer e smartphone che, come sappiamo, emettono toni di luce molto diversi da quelli a cui l'essere umano è abituato da millenni.

Inoltre, sono ormai quasi sempre questi dispositivi a tenerci informati su ciò che succede nel mondo: la conseguenza di questa continua informazione, o dis-informazione a seconda dei casi, è anche quella di esporci a un continuo bombardamento di pessimismo, cronaca nera e paura.

Oltre ai mancati benefici dell'attività fisica, dunque, lo stress e la paura derivanti da questa situazione e dalla comunicazione mediatica, che tende, per motivi di audience, a drammatizzare al massimo la situazione, provocano come reazione organica l'immissione in circolo di ormoni stressanti nell'organismo, soprattutto cortisolo e adrenalina. L'aumento di questi ormoni porta a un incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e anche a un aumentato bisogno di zuccheri. Come se non bastasse, a ciò si aggiunge la tendenza ad avere un sonno più leggero e meno riposante (4), utile nelle situazioni in cui siamo sotto attacco, per poter essere più vigili e reattivi, sì, ma molto meno se questa situazione si verifica in tempi di pace o, comunque, in situazioni come questa.

Questi sono gli spunti di riflessione che ci hanno spinto a indagare gli effetti della pandemia sui comportamenti della popolazione e lo abbiamo fatto attraverso un'indagine digitale, facendo compilare anonimamente un questionario composto da domande in grado di esplorare ognuno degli aspetti che abbiamo ritenuto più importanti: emotività, qualità del sonno, relazioni sociali, dieta e attività fisica.

Materiali e metodi

Abbiamo utilizzato il survey provider di Google (gratuito), "Google Forms", per realizzare una flash survey della durata di 5 giorni tramite un questionario anonimo inviato attraverso gruppi di WhatsApp e di Facebook e aperto dal 5 al 10 aprile 2020.

Nel questionario, oltre alle generalità (sesso, fascia d'età, attività professionale in atto o interrotta), abbiamo analizzato alcuni ambiti della vita delle persone: sfera emotiva, sfera relazionale, sfera fisiologica, sfera nutrizionale attività fisica (Allegato 1).

Risultati

Complessivamente, sono stati completati 3.021 questionari.

Il 76% dei questionari è stato compilato da persone di sesso femminile e il 59,6% dei soggetti ha dichiarato di avere un'età compresa tra i 30 e i 60 anni. Il 34,9% dei soggetti afferma di aver dovuto interrompere il proprio lavoro e il 18,1% sostiene di averlo convertito in smart working da remoto.

Il 42% degli individui analizzati risulta aver sperimentato un peggioramento della qualità del proprio sonno, con un peggioramento del proprio stato emotivo nel 52,4% dei casi.

Le relazioni sociali sono peggiorate per il 56,8% degli intervistati e circa l'80% di loro ha aumentato il tempo trascorso davanti a un monitor.

Oltre la metà dei soggetti ha, poi, aumentato la quantità di cibo, con il 39% di aumento alla voce zuccheri (dolci, zucchero, pane e pasta); infine, oltre la metà dei soggetti ha ridotto la quantità della propria attività fisica (Allegato 2).

Discussione

Complessivamente, la spinta all'isolamento e alla sedentarietà rappresentano condizioni che vanno contro la nostra storia evolutiva, durata milioni di anni, caratterizzata, piuttosto, dalla tendenza all'unione e alla cooperazione. Come sappiamo, l'andare contro la propria natura ha profonde ripercussioni negative sulla fisiologia umana e, probabilmente, risentiremo di questo brusco e profondo mutamento per un lungo periodo.

Ma quali spunti possiamo trarre dai dati raccolti con il questionario?

Analizziamo alcune sfere fondamentali della vita dell'uomo: attività fisica, nutrizione, sfera psichica e relazionale e condizioni ambientali.

L'imposizione di restare a casa ha favorito la sedentarietà, come testimoniano le risposte dei nostri partecipanti. Uno dei modi per mitigare i danni della sedentarietà sarebbe fare ginnastica in casa. La cosa non è facile, soprattutto per chi vive in spazi molto limitati. In questo caso, però, proprio i social e la tecnologia, con cui vige un rapporto di amore-odio, ci sono giunti in soccorso con la rapida moltiplicazione e

diffusione di tutorial (danza, ginnastica, yoga...) prodotti dalle varie associazioni sportive e non (palestre, piattaforme televisive, istituzioni).

Comunque, anche per chi non abbia possibilità o voglia di seguire tutorial, consigliamo di praticare quotidianamente almeno 20 minuti (meglio 30-40) di esercizio fisico, anche diviso in due sessioni. Come? Possiamo fare esercizio aerobico, per esempio la marcia sul posto sollevando bene le ginocchia, possibilmente in giardino o in terrazza per aumentarne i benefici grazie alla luce solare, oppure rimanere dentro casa facendo semplici esercizi come squat o accosciata, mettendo una sedia dietro di noi o stando in piedi davanti al letto per evitare cadute, soprattutto se siamo un po' avanti con gli anni (e, per questo, anche più bisognosi di esercizio) (5).

Anche le abitudini alimentari hanno risentito negativamente di questa situazione di isolamento: le preoccupazioni, ma anche la "noia", hanno portato alla ricerca di appagamento nel cibo per una sorta di ricompensa psicologica in grado di fungere da ansiolitico. In particolare, i carboidrati hanno giocato la parte del leone. Chiaramente mangiare di più in un momento di consumo minore non rappresenta la scelta migliore da fare.

A livello nutrizionale, anche per potenziare le difese immunitarie, potremmo: sostituire gli zuccheri semplici, gli alimenti trasformati, i cibi industriali, il cibo spazzatura, i fast food e l'eccesso di cibo animale con cibi di origine vegetale, non raffinati e ricchi di fibra e di nutrienti "veri". È sufficiente, quindi, mangiare pane integrale al posto di pane bianco e riso integrale al posto di riso bianco e riscoprire i cosiddetti "cereali antichi", quelli che, per secoli, hanno dato forza ed energia ai nostri predecessori, come farro, avena, orzo e grano saraceno (6).

Un ruolo fondamentale è quello delle fibre, che, nutrendo la nostra flora batterica, mantengono in condizioni di efficienza il nostro intestino e mantengono, di conseguenza, il nostro sistema immunitario vigile e attento (7-9).

Ottimale sarebbe anche ridurre i livelli di zucchero che introduciamo quotidianamente e, da qui, l'invito a diminuire più che possiamo farina 00, dolciumi commerciali e cereali raffinati (che hanno un alto indice glicemico) (10).

Grandi studi scientifici (11-13) hanno anche dimostrato che il consumo abbondante di carne incrementa molto il rischio di contrarre malattie infettive e che un eccesso proteico di derivazione animale stressa eccessivamente il nostro organismo.

Cerchiamo, dunque, di iniziare ad apprezzare le fonti proteiche vegetali, per esempio legumi e frutta secca (14, 15).

Ultimo trucco per capire se il nostro pranzo e la nostra cena sono sani e positivi per noi è la semplice osservazione: se, a occhio nudo, la verdura supera per quantità tutte le altre portate del pasto, siamo sulla strada giusta e il nostro corpo ne trarrà grande giovamento.

Mantenere e migliorare le nostre abitudini, organizzando le nostre giornate, è, poi, fondamentale al fine di evitare che

noia e scoraggiamento prendano il sopravvento su di noi, creando un circolo vizioso che ci porterà ad aumentare, giorno dopo giorno, negatività, stress e malessere.

Ecco una possibilità di strutturare in modo diverso le vostre giornate:

- Evitate di stare in pigiama.
- Alzatevi come al solito o, comunque, non troppo tardi.
- Rispettate gli orari corretti dei pasti e chi, a causa del lavoro, saltava spesso il pranzo o lo preparava velocemente con cibo di scarsa qualità approfitti per migliorare la qualità dei propri pasti (16).
- Rispettate i giusti ritmi di sonno e veglia, evitando di andare a dormire troppo tardi la sera, per non incapere in un'eccessiva sregolatezza che si ripercuoterà sulle vostre abitudini quotidiane (17).
- Pianificate il lavoro da casa e altre attività, in modo tale da mantenere sempre il controllo del vostro tempo.
- Utilizzate i media in modo consapevole, ascoltando fonti affidabili, senza, però, andare alla ricerca compulsiva di informazioni: un telegiornale al giorno può bastare. Non nutriamoci di negatività (18).
- Riscoprite i vostri punti di forza, perché prendere coscienza delle vostre risorse interiori vi aiuterà a superare i momenti di crisi. Chiudete la porta alla paura (che paralizza) e spalancatela alla speranza (che non è illusione e rivitalizza).
- Leggete libri messi da parte per mancanza di tempo, approfittate per curiosare online nelle numerose biblioteche che hanno messo in rete il proprio catalogo di titoli, trasformate la lettura in un passatempo per tutta la famiglia. Dipingete, cantate e ascoltate buona musica senza disturbare i vicini.

Insomma fate ciò che più vi piace e stimola, dedicandovi alle cose a cui, prima, troppo spesso avete rinunciato proprio per la solita "mancanza di tempo".

Il distanziamento sociale ha evidenziato la necessità umana della vicinanza: i canti fuori dalla finestra, le video chat e la fratellanza all'interno dei condomini probabilmente ci hanno avvicinato, seppur a distanza di sicurezza, gli uni agli altri.

Da qui, la consapevolezza che "non tutto il male viene per nuocere". La brutta esperienza di questa pandemia può essere utilizzata per farci aprire gli occhi su ciò che conta davvero e per migliorare le nostre abitudini.

Insieme possiamo farcela... anche stando a casa come ci viene ora richiesto.

Disclosures

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. WHO. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (accessed Jan 15, 2012).
2. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388(10051):1302-10.
3. Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe KK, Allender S, Foster C, Rayner M. The economic burden of ill health due to diet, physical inactivity, smoking, alcohol and obesity in the UK: an update to 2006-07 NHS costs. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33:527-35.
4. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:525-34.
5. Capitanini A, Mariani D. Born to run... ma anche per camminare. Attività motoria, il primo pilastro dell'evoluzione umana. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2019;31(2):142-5.
6. Mozaffarian RS, Lee RM, Kennedy MA, Ludwig DS, Mozaffarian D, Gortmaker SL. Identifying whole grain foods: a comparison of different approaches for selecting more healthful whole grain products. *Public Health Nutr*. 2013;16:2255-64.
7. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut*. 2005;54:1182-93. doi: 10.1136/gut.2004.062794.
8. Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. Immunomodulatory dietary polysaccharides: A systematic review of the literature. *Nutr J*. 2010;9:54.
9. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Sohrab G, et al. Inverse association between fruit, legume, and cereal fiber and the risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:276-83.
10. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycaemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*. 1999;103:E26.
11. López-Gómez JJ, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, et al. Effect of Two Meal Replacement strategies on Cardiovascular Risk Parameters in Advanced Age Patients with Obesity and Osteoarthritis. *Nutrients*. 2020;12:976.
12. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: A prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):562-71.
13. Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179(3):282-9.
14. Rui-Hai L. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr*. 2013;4(3):384S-392S.
15. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50-60.
16. Jayalath VH, de Souza RJ, Sievenpiper JL, et al. Effect of dietary pulses on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Am J Hypertens*. 2014;27:56-64.
17. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *PLoS One*. 2012;7:e30972.
18. Ross JG, Myers SM. The Current Use of Social Media in Undergraduate Nursing Education: A Review of the Literature. *Comput Inform Nurs*. 2017;35(7):338-44.

Salute renale per tutti e ovunque: riflessioni al femminile sul tema centrale della Giornata Mondiale del Rene 2020

Anna Laura Fantuzzi¹, Elisa Berri², Lida Tartaglione^{3,4}, Rossella Giannini⁵, Sara Dominjanni⁶, Silvia Porreca⁷

¹Dietista già Coordinatore Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Comitato Scientifico ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica dei Dietisti Italiani), Reggio Emilia - Italia

²Dietista, Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Modena - Italia

³Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi, ASL RM5, P.O. Tivoli, Roma - Italia

⁴Dirigente Medico, Dipartimento Medicina Traslazionale e di Precisione, Università La Sapienza, Roma - Italia

⁵Dietista, SSD Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena - Italia

⁶Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma - Italia

⁷Dirigente Medico, U.O. di Nefrologia e Dialisi, P.O. Della Murgia "F. Perinei", Altamura (BA), e ASL Bari, Bari - Italia

Kidney health for everyone and everywhere: reflections to the female on the central theme of the World Kidney Day 2020

The goal of the World Kidney Day 2020 (WKD) is "the promotion of public health by ensuring universal, equitable and sustainable access to care, making access to health for all people and social categories equitable". Chronic Kidney Disease (CKD) is a complex and "demanding" health problem for patients and professionals, particularly in the more advanced stages of the disease. In addition to factors such as the so-called systemic conditions and risk factors, sex-related factors intervene in women, which can further complicate the CKD trend. For these reasons, one of the objectives of the World Kidney Day is that prevention and early treatment are included in the Universal Health Coverage (UHC) and that common strategies are implemented to promote awareness of this pathology. The woman has always played a central role in the "coordination" of family life and "taking care", a role transversal to the different ethnic groups, as evidenced also by the data relating to living kidney donation. This article gives a reflection on some issues related to prevention and treatment of CKD from a female perspective, such as what strategies to identify to implement prevention in the family starting from nutrition, such as the advice for the preparation of a diet plan respectful of the traditions of the country of origin, the identification and treatment of risk factors in order to implement strategies aimed at prevention dedicated to the female world and which style distinguishes the female approach to care.

Keywords: Eating, Ethnic groups, Kidney failure, Patient care, Primary prevention, Women

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia molto diffusa nel Mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale. La Giornata Mondiale del Rene (*World Kidney Day*), celebrata il 12 marzo 2020, aveva come tema

la "Salute Renale per tutti e ovunque: dalla prevenzione alla diagnosi, equo accesso ad assistenza e cura"; per noi impegnate quotidianamente nel panorama della malattia renale cronica è stato uno stimolo per una riflessione condivisa che riportiamo in questo lavoro, il cui obiettivo sarà quello di approfondire e sviluppare alcuni aspetti della tematica in un'ottica femminile. Secondo uno studio della Società Italiana di Nefrologia (SIN), la prevalenza della MRC in Italia è pari al 7% della popolazione ed è in progressivo e costante aumento, raggiungendo valori più elevati in presenza di comorbidità come ipertensione arteriosa, obesità e dislipidemia (1). Lo STUDIO CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey), pubblicato nel 2010, ha reso disponibili per la prima volta dati di prevalenza della MRC su scala nazionale, che è risultata del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne, con una prevalenza degli stadi 1 e 2

Received: April 6, 2020

Accepted: April 8, 2020

Published online: May 18, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Laura Fantuzzi

Via Bismantova 4

42019 Scandiano, Reggio Emilia - Italia

annalaurafantuzzi@gmail.com

(\pm 60%), rispetto agli stadi 3-5 (40%) (2, 3). Considerato che le donne rappresentano il 51,3% della popolazione residente in Italia (dati ISTAT 2019), con una vita media di 80,1 anni per i maschi e di 84,6 per le femmine e un aumento progressivo della speranza di vita alla nascita delle femmine rispetto ai maschi (4), sarebbe interessante approfondire alcuni aspetti: 1) incidenza della MRC in tutti i suoi stadi nel sesso femminile; 2) come favorire l'accesso alle cure, apportare dei miglioramenti e definirne una quantificazione; 3) implementare un'attività costante di prevenzione rivolta al mondo femminile, il cui obiettivo sia l'aumento della consapevolezza di questa malattia.

Soffermandoci sulla differenza di genere, non è possibile quantificare la prevenzione e l'accesso alle cure per carenza di dati disponibili, invece vi è una maggiore probabilità di insorgenza di MRC nelle donne in relazione ad alcune specifiche condizioni. In dialisi, esse sembrerebbero in numero inferiore rispetto agli uomini in molti paesi, sebbene il rischio cardiovascolare e di ospedalizzazione appaia, generalmente, più elevato e, tra le donne sottoposte a trattamenti emodialitici,

vi sia un numero inferiore di fistole arterovenose (AVF) (5, 6). Riguardo al trapianto e, in particolare, al tema della donazione le donne sono meno frequentemente riceventi (sia da vivente che da cadavere) e più sensibili alla donazione da vivente (5).

La prevenzione inizia dall'alimentazione in famiglia: quali strategie per costruire un menù equilibrato e sostenibile?

La prevenzione delle malattie renali si basa essenzialmente sull'apprendimento di corretti stili di vita, tra cui la creazione di modelli alimentari "sani", e sul controllo dei fattori intermedi di insorgenza e di progressione (7). Una strategia grazie alla quale la donna diventa un riferimento per la famiglia è la pianificazione di un menù gustoso ed equilibrato, nel rispetto delle esigenze di ciascuno e della tradizione. I principi cardine da seguire dovrebbero rispecchiare quelli della dieta mediterranea, secondo le Linee Guida italiane per una sana alimentazione (Tab. I) redatte dall'Istituto

Tabella I - Linee guida per una sana alimentazione: aspetti applicativi. Adattato dalle Linee Guida per una sana alimentazione, CREA. REV. 2018

Quali grassi, quanti grassi	<p>Come comportarsi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferire i grassi da condimento di origine vegetale (extravergine d'oliva e olio di semi) • Moderare il consumo di grassi da condimento di origine animale (burro, lardo, panna..., ecc.) • Moderare la quantità di grassi e oli da condimento • Utilizzare i grassi da condimento preferibilmente "a crudo", limitando il ricorso alla frittura • Evitare di riutilizzare dei grassi già cotti
Più cereali, legumi, ortaggi e frutta	<p>Come comportarsi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consumare tutti i giorni pane, pasta, riso e altri cereali (anche integrali) • Consumare tutti i giorni più porzioni di ortaggi e frutta fresca • Aumentare il consumo di legumi sia freschi sia secchi
Quali proteine scegliere	<p>Come comportarsi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non consumare più di 2 uova a settimana • Aumentare la frequenza di consumo del pesce • Preferire le carni magre e limitare il consumo di carne grasse • Preferire latte o yogurt parzialmente scremati • Scegliere formaggi freschi e consumare porzioni di misura ridotta
Zuccheri, dolci e bevande zuccherate: meno è meglio	<p>Come comportarsi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferire i dolci a ridotto contenuto di grassi e a maggiore contenuto di carboidrati complessi (prodotti da forno della tradizione italiana: biscotti, torte non farcite, ecc.) • Utilizzare in quantità controllata i prodotti dolci da spalmare sul pane (marmellata, miele e creme) • Limitare il consumo di dolciumi, specialmente quelli adesivi (caramelle, torroni, snack dolci) • Tenere conto della quantità e della frequenza di consumo di alimenti e bevande dolci nella giornata • Se si utilizzano bevande o alimenti dolcificati con edulcoranti, controllare di non superare il dosaggio consigliato
Il sale? Meno è meglio	<p>Come comportarsi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nella preparazione dei cibi, non eccedere con il sale • Dare la preferenza al pane toscano e non eccedere con il consumo degli alimenti ricchi di sale (scatolame, insaccati, ecc.) • Limitare l'uso del sale in tavola • Utilizzare erbe aromatiche e spezie per insaporire i cibi • Controllare le etichette

(Continua)

Tabella I - (Continua)

Liquidi, bere un adeguato quantitativo	Come comportarsi <ul style="list-style-type: none"> Bere ogni giorno acqua in abbondanza Bere bevande alcoliche il meno possibile Evitare l'assunzione di alcol durante l'età evolutiva, in gravidanza e nell'allattamento e ridurla nell'anziano Evitare l'alcol, se si assumono farmaci
Perché variare l'alimentazione? Per garantire l'apporto di tutti i principi nutritivi Nessun alimento è vietato: l'importante è variare e controllare la quantità di consumo, cioè le porzioni di consumo degli alimenti	
Come variare	Scegliere porzioni di cibi dai diversi gruppi di alimenti, alternandoli nei vari pasti della giornata. <ul style="list-style-type: none"> Cereali e tuberi Pane, pasta, riso, mais, avena, orzo, patate Scegliere, in questo gruppo, 2-4 porzioni al giorno (1 porzione per ogni pasto) Frutta e ortaggi Scegliere, in questo gruppo, 5 porzioni al giorno Le verdure possono essere utilizzate anche per preparare gustosi primi o secondi piatti o piatti unici Latte e derivati Compresi yogurt e formaggi Scegliere, in questo gruppo, 1-2 porzioni al giorno Carne, pesce, uova Compresi anche i legumi secchi Scegliere, in questo gruppo, 1-2 porzioni al giorno Grassi da condimento Scegliere, in questo gruppo, 1-3 porzioni al giorno
Sostenibilità delle diete: tutti possiamo contribuire	Come comportarsi <ul style="list-style-type: none"> Mettere in opera tutte le strategie possibili di lotta allo spreco alimentare perché molto si può fare anche a livello domestico. Per produrre cibo che non verrà consumato vengono inutilmente utilizzate risorse naturali e generati emissioni nell'atmosfera e rifiuti Programmare la spesa alimentare cercando di non fare scorte che non si riescono a smaltire, per evitare che parte della spesa vada a male e debba essere eliminata Riporre con attenzione la spesa: gli alimenti più "nuovi", con una data di scadenza più lontana, devono essere posti in posizione meno visibile nel frigorifero o nella dispensa, mentre davanti devono essere messi quelli più vecchi, per consumarli prima ed evitare che vadano sprecati Riciclare gli avanzi in nuove ricette, mangiare il giorno dopo quello che è avanzato, purché secondo le regole indicate nella direttiva "la sicurezza degli alimenti dipende anche da te". Non sprecare e insegnare a non sprecare vogliono dire fare cultura del valore del cibo

Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (8). Il primo messaggio è che "nessun alimento è vietato, l'importante è variare e controllare la quantità di consumo", cioè le porzioni degli alimenti (7). Di seguito, si riassumono alcuni principi fondamentali.

Privilegiare prodotti di origine vegetale: consumare 5 porzioni al giorno tra frutta e verdura. Le verdure possono essere utilizzate anche come ingredienti per primi e secondi piatti o per i piatti unici. L'evidenza disponibile riporta che il consumo di frutta e verdura sia un fattore di protezione nei confronti di sovrappeso e malattie cronico-degenerative, poiché apportano acqua, fibra, vitamine, minerali e sostanze bioattive. Inoltre, la presenza di frutta e verdura permette di ridurre la densità energetica della dieta perché il loro potere saziante è particolarmente elevato (8).

In ogni pasto non deve mai mancare una porzione di cereali, come pasta, riso, farina di mais, pane e prodotti da forno; a questo gruppo appartengono anche le patate. Per

quanto riguarda i condimenti dei primi piatti, preferire sughetti di verdure e/o legumi. Questi ultimi dovrebbero essere inseriti almeno 2 volte a settimana e utilizzati come ingredienti di piatti unici, come previsto da molte ricette della tradizione (pasta e ceci, riso e piselli), in quanto apportano amido, fibra, proteine vegetali, vitamine, minerali e altre sostanze di interesse per la salute. La famiglia dei cereali comprende anche orzo, sorgo, miglio, avena, segale e farro, recentemente riscoperti. Cereali e derivati sono la fonte principale di carboidrati, che dovrebbero essere, per la maggior parte, complessi (amidi) e, per una parte minore, semplici (zuccheri); essi sono anche una buona fonte di fibra insieme a frutta, verdura e legumi (8).

Fare attenzione alle proteine. I dati emergenti tra individui e popolazione suggeriscono che una dieta ricca di proteine può portare a un rischio maggiore di MRC *de novo* o ad accelerare la progressione di una MRC preesistente (9). Considerare la frequenza di consumo e le porzioni degli alimenti a

elevato contenuto di proteine, in particolare di origine animale: carne, pesce, uova, salumi, latte e latticini. Ad esempio, non consumare un doppio secondo, evitare di aggiungere formaggio e salumi a fine pasto oppure ridurre le porzioni quando si consumano carne o pesce o salumi come antipasto in aggiunta al secondo piatto. Consumare piatti unici utilizzando questi alimenti come ingredienti nelle preparazioni (pasta al ragù di carne o al sugo di pesce). In linea generale, moderare il consumo di carne, sostituendola più spesso con cereali e legumi (8).

Controllare la quantità e la qualità dei grassi. Preferire l'olio extravergine di oliva, sia per la cottura che come condimento, utilizzando metodi e strumenti di cottura che ne limitino la quantità, e aggiungerlo preferibilmente a crudo. I grassi danno sapore, contribuendo all'aroma e alla piacevolezza dei cibi, perciò, nel mondo occidentale, vengono consumati in maniera eccessiva (8).

Fare attenzione al sale, ingrediente di cui si abusa, spesso inconsapevolmente. A tal proposito è fondamentale limitare l'uso della saliera a tavola, utilizzare alimenti freschi, implementare l'uso di aromi e spezie, limitare gli alimenti a elevato contenuto intrinseco di sale (salumi, formaggi) e preferire il pane senza sale (8).

Bere un adeguato quantitativo di liquidi, almeno 2 litri al giorno, quantitativo che può variare in relazione a esercizio fisico, clima, condizioni di salute, gravidanza e allattamento, sesso ed età. Assecondare il senso di sete tentando di anticiparlo, ricordando che anziani e bambini sono esposti maggiormente al rischio di disidratazione. Una buona idratazione è un fattore di prevenzione e terapia per la calcolosi urinaria, la stipsi, le cistiti e l'iperglicemia nei pazienti diabetici. La disidratazione, anche quando di lieve entità, può essere un fattore di rischio o di aggravamento di varie patologie (8).

Per passare dalla teoria alla pratica, trasformando in piatti accattivanti e gustosi le indicazioni per una sana alimentazione, ecco alcuni suggerimenti: a) costruire un menù settimanale che possa accontentare le preferenze di tutti; b) pianificare il menù per evitare la monotonia e la ripetitività della dieta quotidiana; c) confezionare piatti con ricette semplici e veloci; d) adattare le ricette della tradizione alle esigenze del o dei familiari che hanno problemi di salute; e) preferire l'acquisto e il consumo di alimenti prodotti localmente e certificati. Fare la spesa seguendo una lista degli acquisti preparata a casa aiuta a evitare gli sprechi e a risparmiare, guadagnando in salute per se stessi, per la famiglia e per l'intera società.

La prevenzione inizia dall'identificazione e dalla cura dei fattori di rischio: quali sono quelli sesso-specifici di sviluppare una malattia renale cronica?

L'influenza del sesso su insorgenza, progressione e fenotipo clinico di diverse patologie di pertinenza nefrologica non

è ancora chiara e solo recentemente la ricerca (sia clinica che sperimentale) si sta dedicando a tale argomento. Infatti, è diventato sempre più chiaro come le differenze, sia biologiche (quelle dovute al sesso, ovvero al quadro ormonale differente) che di genere (gli aspetti socioculturali riguardanti il ruolo che uomini e donne svolgono a livello sociale e le relative relazioni), possano influenzare la prevalenza, la progressione e la prognosi della MRC; la stima della sua prevalenza è centrale nel disegnare adeguate strategie di prevenzione. Grazie a criteri precisi di definizione della MRC delle Linee Guida KDOQI del 2002 (10), i dati relativi alla prevalenza sono in costante aumento. È evidente che non esistono dati uniformi riguardo alla prevalenza della MRC nei diversi paesi (11-14). Tale disomogeneità sembrerebbe legata a una differente modalità di stima del filtrato glomerulare e del dosaggio della creatinina e a un'eterogeneità del periodo di raccolta dati e delle popolazioni studiate. Tuttavia, nonostante la prevalenza della MRC sia risultata diversa in molti studi, quasi invariabilmente si osserva una maggiore prevalenza tra le donne che tra gli uomini. La spiegazione potrebbe essere quella che considera l'aspettativa di vita delle donne e la riduzione fisiologica del filtrato con l'età (15). Inoltre, spesso, le formule utilizzate per stimare il filtrato glomerulare renale, come la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) o la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), non sono sviluppate in popolazioni con un'età appropriata e di diversa etnia. In effetti, quando, in popolazioni specifiche, si misura il filtrato glomerulare con metodiche più precise, come la clearance dello iohexolo, la differenza tra i due sessi risulta attenuata, se si corregge la clearance per l'area di superficie corporea (16). Dal momento che gli uomini tendono ad avere una maggiore superficie corporea e la massa renale è direttamente proporzionale a questa, correggere il filtrato per una superficie corporea fissa non sempre risulta la metodica più adeguata.

A conferma di ciò, gli studi che analizzano l'insorgenza e l'andamento della MRC suggeriscono come il sesso maschile rappresenti un fattore di rischio per una più rapida progressione della stessa. In particolare, uno studio di registro giapponese che ha arruolato ben 107.192 pazienti (51.122 uomini e 56.070 donne), seguiti per circa dieci anni, ha mostrato come l'incidenza cumulativa dell'insufficienza renale cronica terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) risultava sempre più bassa nelle donne (sia in epoca preche in epoca post-menopausale) e che l'aumento del rischio con il progredire dell'età sembrava spostato di qualche anno nelle donne rispetto agli uomini. Il sesso maschile risultava, quindi, un fattore di rischio di ESRD (adjusted odds ratio 1,41, 95% intervallo di confidenza 1,04-1,92) (17). Tale dato si è confermato anche in altri studi di registro. Nello studio tedesco PREVEND, la riduzione del filtrato glomerulare annuo è risultata essere $-0,55 \pm 1,47$ negli uomini vs $-0,33 \pm 1,41$ mL/min/1,43 m² nelle donne (18). La discrepanza poteva essere spiegata in parte con lo stato ormonale e, in

particolare, poteva essere attribuita al ruolo antiapoptotico e proliferativo che hanno gli estrogeni sulle cellule tubulari renali (19), in parte con differenze nello stile di vita (incluse le abitudini alimentari, con particolare riguardo all'intake proteico e di sale, all'abitudine tabagica e all'assunzione di alcol). Diversi studi hanno indicato che il rischio di ESRD con necessità di inizio di terapia sostitutiva renale è più alta negli uomini che nelle donne. Per un paziente di 40 anni di sesso maschile negli USA, in Canada e in Europa, tale rischio si aggira intorno al 3,3%, al 2,7% e all'1,4%. In rapporto, nelle donne il rischio è inferiore e, rispettivamente, del 2,2%, dell'1,8% e dello 0,7% (20-22). La spiegazione potrebbe essere la maggiore progressione della MRC segnalata negli uomini, pur non escludendo l'ipotesi che le donne non abbiano le stesse opportunità di iniziare il trattamento dialitico, che hanno una maggiore propensione a optare per la terapia conservativa, fino all'ipotesi di una maggiore mortalità pre-ESRD. Nella popolazione italiana, i dati più recenti del già citato studio CARHES mostrano come non ci siano differenze in termini di prevalenza di MRC agli stadi 1-5, che si aggirava intorno al 7% sia nelle donne che negli uomini. Tuttavia, l'analisi per stadi di filtrato glomerulare e gradi di proteinuria ha evidenziato come, nel sesso maschile, c'è una più alta prevalenza di MRC agli stadi 1-2 con fenotipo albuminurico, che non si mantiene negli stadi più avanzati e che potrebbe essere spiegata da una maggiore presenza di ipertensione arteriosa, diabete, fumo e sovrappeso (22).

Per tutti i pazienti, l'analisi multivariata selezionava, quali fattori di rischio indipendenti di MRC, età, diabete, fumo, ipertensione arteriosa e malattia cardiovascolare (23). Per le donne, i fattori specifici sesso-correlati di rischio relativo sono dovuti a una maggiore probabilità di infezioni delle vie urinarie, dovuta alla diversa anatomia, mentre la gravidanza rappresenta un fattore di rischio specifico. Nei paesi più poveri, nel 15-25% delle donne si osserva un'insufficienza renale acuta, da cui deriva un rischio aumentato di mortalità materna e fetale (24). La pre-eclampsia e l'ipertensione gestazionale aumentano il rischio di ipertensione e di MRC nelle donne che le hanno sviluppate durante la gravidanza (25). L'obesità, l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica e il diabete rappresentano fattori di rischio classici sia di MRC che di pre-eclampsia, innescando, così, un circolo vizioso di difficile risoluzione. L'obesità è riscontrata più frequentemente nelle donne, rendendole, così, a rischio di nefropatie specifiche (glomerulopatie obesità-correlate) e di progressione di MRC verso l'ESRD (26). Per quanto riguarda le malattie glomerulari, è nota una maggiore prevalenza tra il sesso femminile di nefrite lupica, nefropatia da membrana sottile e nefropatia da IgA (27). I meccanismi patogenetici alla base di queste differenze epidemiologiche ancora non sono chiari e, probabilmente, sono da correlare con gli effetti immunomodulatori degli ormoni sessuali endogeni. La Figura 1 rappresenta i principali fattori coinvolti nella patogenesi della MRC legati al sesso.

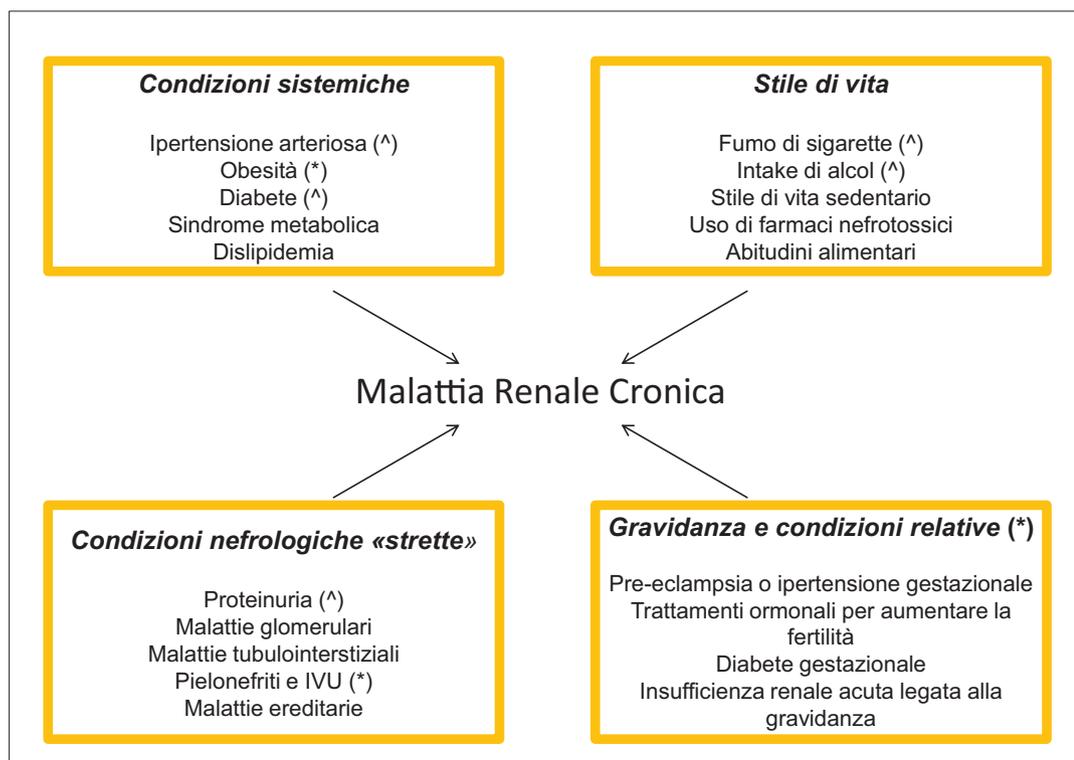


Fig. 1 - Principali fattori di rischio di sviluppo di MRC.

IVU = infezione delle vie urinarie. (^) più frequenti nel sesso maschile, (*) più frequenti nel sesso femminile.

Il confronto di genere nell'approccio al paziente con MRC: dal "to cure" al "to care"

La percezione dello stato di salute sta acquisendo sempre più importanza sia nella valutazione dell'impatto che una determinata patologia ha sulla qualità di vita dei pazienti sia nel definire gli obiettivi terapeutici che per giudicare l'efficacia del trattamento. Le malattie croniche possono compromettere a lungo la qualità della vita delle persone, oltre a rappresentare un'importante causa di morte. Diventa, dunque, di rilevante importanza la qualità dell'approccio terapeutico. Il concetto di "to cure" spesso si accompagna a una rappresentazione iconografica del medico, uomo, possibilmente di una certa età o con segni che ne denotino l'esperienza clinica e che viene, nell'immaginario comune, identificato come l'individuo idealmente più indicato a somministrare tale cura. Ormai da tempo al concetto di "to cure" si è affiancato quello di ben più valore storico e sociale del "to care", concetto che si declina tutto al femminile. C'è una predisposizione speciale in alcune persone nel "prendersi cura" di ciò che è caro, di ciò che ha valore per loro. Studi storici e archeologici hanno dato a questa inclinazione una connotazione femminile che risale alla notte dei tempi (ancor prima dell'Età del Bronzo). Da sempre, quindi, la sfera della cura, sia che si trattasse delle persone che degli animali o dell'abitazione, era di competenza delle donne. In qualità di depositarie del sapere attinente ai meccanismi della vita e della morte, esercitavano le loro conoscenze sul funzionamento della natura. Mentre la donna si concentrava sul mondo interno alla famiglia, alla tribù, l'uomo era proiettato verso l'esterno con la caccia e la difesa. Questo equilibrio è stato mantenuto per millenni, fino all'arrivo della cosiddetta civiltà della spada, che ha portato alle culture classiche e alla società come la conosciamo oggi.

Negli ultimi 40 anni, le donne, attraverso movimenti di genere, hanno affermato il diritto alla presa di parola e all'autodeterminazione, con la proposizione, tra l'altro, del concetto di salute dal punto di vista "di genere", dandone una definizione dinamica, inserita nel contesto sociale come bene comune. Le ricerche epidemiologiche confermano oggi quanto paghi l'investimento sulla promozione delle competenze delle donne, oltre a quanto siano fertili le loro potenzialità. In questa ottica, un ambulatorio di tipo multidisciplinare declinato al femminile, dedicato a una patologia cronica, come può essere quella renale, il cui peso sociale è ben noto, permette di certo una "visione" di salute pubblica più ampia, basata sul concetto di cura dinamica a 360°, mediante processi decisionali autonomi e consapevoli, secondo un approccio non direttivo ma orizzontale. La competenza del "to care", affiancata a quella del "to cure", declinata in un contesto multidisciplinare, dove l'approccio femminile della cura medica della salute come bene primario si affianca alla cura tutta femminile anche degli aspetti sociali e nutrizionali, permette di avere un approccio "di genere" costruttivo, basato sulle competenze di cui la figura della donna è da secoli depositaria.

L'alimentazione nella MRC in fase conservativa: i consigli alle donne immigrate nel rispetto della cultura alimentare del paese di origine

La GMR richiede che la prevenzione e il trattamento precoce delle patologie renali vengano inclusi nella Copertura Sanitaria Universale (CSU). L'obiettivo principale è quello di "promuovere la salute pubblica assicurando un accesso universale, equo e sostenibile alla cura, rendendo equo l'accesso alla salute a tutte le categorie sociali". L'annuario statistico ISTAT del 2019 riporta che la popolazione straniera residente in Italia era di 5.255.503 unità, pari all'8,7% del totale dei residenti, con un incremento del 2,2% (circa 111.000 unità) rispetto all'anno precedente. La maggior parte degli stranieri proviene da Unione Europea (30,1%), Europa centro-orientale extra UE (19,9%), Africa settentrionale (12,7%) e altri paesi asiatici (11,4%). Oltre il 65% dei nuovi permessi nel 2018 era stato rilasciato a cittadini non comunitari con meno di trenta anni. La struttura di genere rimane complessivamente bilanciata (51,7% maschi vs 48,3% femmine), anche se con rilevanti squilibri all'interno delle diverse collettività (28). I dati relativi all'immigrazione evidenziano come il nostro paese sia un territorio multiculturale dove gli stranieri residenti accedono anche all'assistenza sanitaria. Ne consegue la necessità, per i professionisti sanitari, di avere una competenza specifica quale requisito per migliorare l'efficacia del proprio intervento. Nel paziente con MRC in terapia conservativa, la dieta ipoproteica assume una particolare importanza, e il dietista, nel porre al centro del proprio intervento il paziente e le sue esigenze, deve tenere conto della complessità della nutrizione, che assume anche un significato simbolico, sociale ed emotivo (29, 30). Il cibo è un tema centrale nella vita delle persone e la donna ha da sempre il ruolo fondamentale di *health driver* nel costruire e mantenere buone abitudini alimentari, ruolo trasversale a tutte le culture che diventa particolarmente importante quando la donna stessa o un suo familiare hanno un problema di salute dovuto alla riduzione della funzione renale. La gestione della terapia nutrizionale in relazione alla dieta ipoproteica diventa, quindi, un nodo cruciale dell'assistenza e richiede particolare attenzione. La presa in carico di un paziente straniero con malattia renale comporta la considerazione di criticità legate alla barriera linguistica che limita la comprensione delle informazioni ed è, quindi, fondamentale la presenza di un mediatore che possa trasferire le informazioni nel modo corretto, sia questo un familiare o una figura ausiliaria. Durante il colloquio, la valutazione delle abitudini alimentari è un requisito essenziale per la personalizzazione del piano dietetico (31) e anche per investigare aspetti caratterizzanti del comportamento alimentare della famiglia, come regole alimentari religiose, tipologia di alimenti consumati nelle occasioni speciali (p. es., festività), grado di integrazione e acculturazione alimentare (p. es., consumo di cibi italiani), credenze su alimentazione e salute e approvvigionamento di cibo (30). La cucina etnica del

Tabella II - Piatti tipici con ingredienti di diversi paesi del mondo

Nome del piatto	Caratteristiche	Ingredienti	Origine
Ciorba de burta	Primo piatto consumato nei giorni di festa o al ristorante nei pranzi in famiglia	<i>Trippa, ossa di vitello, carota, cipolla, prezzemolo, sedano, tuorlo d'uovo, panna acida, aglio, farina, aceto, pepe nero, peperoncino fresco, olio di semi di girasole</i>	Romania
Burek	Piatto tipico che si consuma accompagnato con lo yogurt Esistono anche versioni con farcitura di ricotta salata o patate	<i>Pasta sfoglia: farina, sale, olio, acqua; ripieno: carne macinata, cipolla, pepe nero, sale, erbe; per condire: olio</i>	Macedonia
Boršči	Questa zuppa può essere preparata anche con l'aggiunta di costine di maiale, nel qual caso non si utilizza la rapa rossa	<i>Peperone verde, giallo e rosso, verza, prezzemolo, sedano, carote, rapa rossa, cipolla, patate, sale, olio, succo di limone, panna acida o maionese</i>	Moldavia
Cous cous	Si consuma per tutti i commensali in un unico piatto utilizzando il cucchiaino o le mani	<i>Cous cous cotto al vapore, carne di manzo o di agnello, peperoni, peperoncino, cipolla, pomodoro, zenzero, curcuma, carota, zucchine, patata, zucca, ceci, uvetta, olio, sale, burro</i>	Marocco
للحم بالبرقوق "Carne con prugne"	Piatto ricco preparato nei giorni di festa	<i>Carne di agnello o manzo, coriandolo, curcuma, zenzero, pepe, paprica, zafferano, sale, olio, aglio, cipolla, prezzemolo, prugne secche, albicocche secche, zucchero, cannella, mandorle, olio, sesamo</i>	Marocco

continente africano prevede preparazioni come *cous cous*, *fufu*, *jollof rice* o *tsebhi*, con *injera* e *hilbet* (Tab. II), serviti in un unico piatto da portata e consumati con le mani: può essere utile educare le donne alla identificazione della porzione destinata al familiare con MRC. Nei paesi come Romania o Ucraina, dove vengono utilizzati panna o latte nei piatti tradizionali, come nel *Boršči*, può essere utile consigliare l'utilizzo di prodotti alternativi, come panna o latte vegetale (p. es., riso, soia o mandorla), al fine di ridurre l'assunzione di fosforo e proteine. La stessa modifica può essere consigliata ai pazienti provenienti da Filippine o Sri Lanka, dove vengono utilizzati il latte di cocco o lo yogurt nelle preparazioni. Un'adeguata formazione del dietista sulle abitudini alimentari multiculturali (*cultural competence*) è indispensabile per suggerire alle donne straniere strategie nutrizionali, tra cui le modifiche da apportare alle varie ricette e la possibilità di inserire alimenti/ingredienti specifici. La condivisione dei principali piatti tipici del paese di origine e la valutazione delle porzioni con strumenti come l'atlante fotografico degli alimenti consentono di fornire messaggi utili a orientare le scelte alimentari e il controllo delle porzioni, adeguando il trattamento dietetico alle esigenze "uniche" del paziente che si ha in cura. Se questo paziente è una donna, spesso si deve occupare anche dell'alimentazione della famiglia; per questo il lavoro del dietista diventa prezioso, poiché supporta la predisposizione di un'alimentazione adeguata per tutti.

Conclusioni

La MRC è una condizione "impegnativa", soprattutto nei suoi stadi finali e nella donna, oltre ai fattori come le condizioni cosiddette sistemiche (ipertensione, obesità, diabete,

sindrome metabolica) e i fattori di rischio (fumo, alcol, alimentazione, sedentarietà), intervengono fattori sesso-correlati (anatomia dell'apparato urinario, pre-eclampsia, terapie ormonali) (24-27).

Argomenti centrali rimangono, da un lato, il ruolo della donna nel "coordinamento" della vita familiare e, dall'altro, il ruolo del "prendersi cura" ("to care") che essa ha avuto nelle generazioni e che mantiene anche nelle diverse etnie (29, 30). Basti pensare alla donazione di rene da vivente: la mamma dona al figlio e la moglie dona al marito, con numeri di donazione tra donne e uomini a favore delle prime (54% vs 39%) (5).

Per concludere, dal momento della prevenzione al momento della malattia conclamata, la donna svolge un ruolo chiave; parlare alle donne da donne, mettendosi dallo stesso lato della scrivania, siano esse affette da malattia renale o caregiver, può assicurare un efficace approccio bio-psico-sociale alla MRC.

Disclosures

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Provenzano M, Mancuso C, Garofalo C, De Nicola L, Andreucci M. Temporal variation of Chronic Kidney Disease's epidemiology. *G Ital Nefrol.* 2019;36(2),pii:2019-vol2.
2. De Nicola L, Dal Canton A. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: the CARHES study. *G Ital Cardiol.* 2010;11 (5 Suppl. 3):106S-108S.

3. Documento di indirizzo per la Malattia Renale Cronica, Ministero della Salute, 2014 Novembre 5.
4. ISTAT. La Salute nelle Regioni Italiane – Bilancio di un decennio (2005-2015), 2019.
5. Piccoli GB, et al. Donne e Malattie renali: Riflessioni su WKD 2018. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2018;30(1):7-11.
6. Artan AS, Kircelli F, Ok E, et al. Dialyzing women and men: does it matter? An observational study. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):486-93.
7. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le persone con malattia renale cronica. Dir. Gen. Cura della Persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 9509/2019, int. succ., Regione Emilia Romagna.
8. Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione del Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria. Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana. Revisione 2018. Eds. CREA, Roma 2019.
9. Kalantar-Zadeh K, Kramer HM, Fouque D. High-protein diet is bad for kidney health – Unleashing the taboo. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):1-4.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
11. Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2012;379(9818):815-22.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
13. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int*. 2006;70(4):800-6.
14. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473-81.
15. Glasscock R, Delanaye P, El Nahas M. An age-calibrated classification of chronic kidney disease. *JAMA*. 2015;314(6):559-60.
16. Inker LA, Shafi T, Okparavero A, et al. Effects of race and sex on measured GFR: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):743-51.
17. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996;49(3):800-5.
18. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJ, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int*. 2008;74(4):505-12.
19. Seppi T, Prajczzer S, Dörler MM, et al. Sex differences in renal proximal tubular cell zhomeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3051-62.
20. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):245-52.
21. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Lifetime risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(9):1569-78.
22. van den Brand JAJG, Pippias M, Stel VS, et al. Lifetime risk of renal replacement therapy in Europe: a population-based study using data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):348-55.
23. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):806-14.
24. Gyamlani G, Geraci SA. Kidney disease in pregnancy: (Women's Health Series). *South Med J*. 2013;106(9):519-25.
25. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390(10105):1888-917.
26. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
27. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the international kidney biopsy survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):661-9. [Epub ahead of print]
28. ISTAT. *Annuario Statistico Italiano* 2019.
29. American Dietetic Association. *Medical Nutrition Therapy: Chronic Kidney disease (non-dialysis)*. Chicago (CD-ROM). 2002.
30. Morana PP, Giannini R, Carboni E, Ghidoni M, Fantuzzi AL. La relazione terapeutica con il paziente migrante e la "cultural competence" del dietista: un contributo esperienziale. *G It Diabetol Metab*. 2017;37:17-22.
31. Fantuzzi AL, Bedogni G. *Dieta ipoproteica e insufficienza renale cronica*. Milano, UTET. 2001.

Il calcolo urinario. Proposta di un nuovo metodo di determinazione: dati preliminari

Giovanni Cangiano¹, Grazia Buccino¹, Annachiara Latte², Marianna Bencivenga³, Giovanna Capolongo⁴, Angela Lamanna⁵, Marco Terribile⁶, Claudia Passaretti⁷, Maurizio D'Amora⁷

¹Laboratorio di Patologia Clinica P.O. dei Pellegrini ASL NA 1 Centro, Napoli - Italia

²Sevizio di Farmacia, Ospedale Santa Chiara, Trento - Italia

³Nefrologia e Dialisi, P.O. dei Pellegrini ASL NA 1 Centro, Napoli - Italia

⁴Nefrologia e Dialisi, Ospedale del Mare ASL NA 1 Centro, Napoli - Italia

⁵Pediatria, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Italia

⁶Urologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Italia

⁷Medicina di Laboratorio, P.O. San Paolo ASL NA 1 Centro, Napoli - Italia

Urinary calculus. A new method of determination: preliminary data

Introduction: The visualization of reactions used for the identification and quantification of substances in the urinary calculus presents significant problems.

Methods: We describe a new laboratory procedure for the determination of the urinary calculus. The detection of carbonates and the concentrations of calcium, phosphorus, magnesium, ammonium, uric acid (quantitative dosages carried out on COBAS 6000 analyzer of the Roche company) and oxalate and cystine (determinations adapted by us on the Siemens Viva E instrument) are entered in an Excel sheet to obtain the main possible urinary calculations (calcium oxalate, uric acid, ammonium urate, cystine, struvite, brushite, apatite, carbonate apatite) and more generally "calcium phosphate". The clinical chemistry determinations are similar to those used for the metabolic study carried out on the 24h-urine in which the photometric dosage of cystine with phosphotungstic acid, not being marketed, was built and adapted on Viva E analyzer. The use of the rapid quantitative method, with non-commercial sulfosalicylic acid, built in our laboratory, is particularly useful for the determination of oxalate in the calculation.

Results: The software proposed converts all concentrations of the above mentioned analytes to mmoles/dL and, starting from struvite, the possible presence of calcium oxalate, ammonium urate and different calcium phosphate, determined according to the Ca/P ratio.

Conclusions: The data obtained, especially if referring to concretions formed by several components, show good results when compared with the FTIR technique.

Keywords: Excel, FTIR, Urinary calculus

Introduzione

Il Laboratorio del P.O. dei Pellegrini ha da tempo abbandonato il metodo chimico per la determinazione della composizione del calcolo urinario. Con tale metodologia si effettua,

infatti, una valutazione visiva dei colori scaturiti dalle sette diverse reazioni proposte nel kit e, precisamente, per la rilevazione di calcio, fosforo, magnesio, acido urico, ammonio, cistina e ossalato. Si determinano, inoltre, i carbonati con acido solforico e, infine, si estrapolano le principali componenti del calcolo in questione grazie all'uso di uno specifico regolo fornito dalla ditta produttrice (1-3).

I notevoli problemi derivanti dalla visualizzazione soggettiva delle diverse reazioni e dall'identificazione e dalla quantificazione delle diverse sostanze presenti nel calcolo urinario vengono da noi risolti proponendo una metodica di laboratorio pratica, rapida e affidabile.

In un'analisi preliminare (febbraio–ottobre 2019: 58 calcoli urinari/renali), si confrontano i dati ottenuti con la nostra nuova proposta biochimica rispetto a quelli rilevati usando la tecnica di riferimento all'infrarosso.

Received: May 25, 2020

Accepted: June 3, 2020

Published online: June 27, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Cangiano
Laboratorio di Patologia Clinica
P.O. dei Pellegrini – ASL NA 1 Centro
Via Portamedina
80134 Napoli - Italia
gianni.cangiano@libero.it

Materiali e metodi

Preparazione del campione e dosaggio di calcio, fosforo, magnesio, ammonio e carbonati

10 mg di calcolo frantumato su mortaio in agata sono trattati con 125 μ L di acido solforico concentrato; dopo completa dissoluzione al vortex, si aggiungono 10 mL di acqua distillata. Dopo miscelazione e successiva centrifugazione, il surnatante viene sottoposto ad analisi di routine per la determinazione di calcio, fosforo, magnesio, acido urico e ammonio (Cobas 6000 Roche) e cistina e ossalato (Viva E Siemens). A parte si ricercano i carbonati osservando l'eventuale effervescenza dopo trattamento del calcolo con acido solforico concentrato (4-6).

Il surnatante viene sottoposto a diluizione automatica di 1:3 per l'analisi del calcio e di 1:20 per quella dell'ammonio; è, inoltre, indispensabile determinare un bianco per l'ammonio su una soluzione costituita da 125 μ L di acido solforico concentrato aggiunti a 10 mL di acqua distillata.

Determinazione della cistina

La metodica, da noi costruita e adattata sullo strumento Viva E della ditta Siemens a tre reagenti, è l'unica metodica che presenta delle particolarità analitiche meritevoli di una maggiore attenzione. Essa viene, pertanto, così rappresentata nei seguenti step:

- 1) l'ago reagenti preleva 220 μ L di soluzione R1 (10 acetato di sodio tri-idratato 2M: 2 acido acetico 2M: 8,4 acqua). Segue un lavaggio con HCl 0,1 M;
- 2) dopo circa 2 minuti l'ago campione preleva 30 μ L di soluzione del calcolo (o di urina);
- 3) dopo altri 2 minuti di attesa, l'ago reagenti preleva 30 μ L di soluzione R2 (solfito di sodio 0,1 M, stabile 1 mese in frigo). Segue un lavaggio con HCl 0,1 M;
- 4) è necessaria un'ulteriore attesa di circa 2 minuti prima che l'ago reagenti prelevi 120 μ L di soluzione R3 (acido fosfotungstico 30%, stabile indefinitamente in frigo). Dopo circa 6' 30" di attesa, si rileva la concentrazione di cistina, in mg/dL, previa misurazione fotometrica a 660 nm (formazione di blu di tungsteno). La calibrazione a 6 punti (da 0 a 40 mg/dL) si riferisce a una spline cubica modificata;
- 5) la determinazione del "bianco campione" si effettua sostituendo la soluzione R1 con una nuova, effettuata al momento e composta da 3,3 mL della precedente (tampone acetato e acqua) e 27 μ L di cloruro mercurico 0,1 M. La concentrazione di cistina si ricava rieseguendo il test e, successivamente, sottraendo il valore ottenuto a quello determinato in precedenza (7-14).

Determinazione dell'ossalato

a. Ossalato Trinder

La determinazione Trinder (ditta LTA) necessita di una diluizione 1:10 della soluzione del calcolo con tampone EDTA

pH 7,0. La metodica manuale viene adattata sull'analizzatore Viva E e prevede i seguenti punti:

- 1) l'ago reagenti preleva 220 μ L di soluzione R1 (tampone succinato pH 3,8/acido 3 dimetil-amino benzoico (DMAB)/conservanti/stabilizzanti): il reattivo 1 viene miscelato in parti uguali con il reattivo 2 a seconda del numero di determinazioni;
- 2) dopo circa 2 minuti, l'ago campione preleva 9 μ L di soluzione del calcolo (o di urina);
- 3) dopo altri 4 minuti di attesa, l'ago reagenti preleva 50 μ L di soluzione R3 (reattivo 2: ossalato ossidasi/POD/conservanti/stabilizzanti. Il liofilo viene disciolto con 5 mL di acqua: stabile 1 mese in congelatore);
- 4) dopo circa 6' 30" di attesa, si rileva la concentrazione di ossalato, in mmol/L, previa misurazione fotometrica a 600 nm (formazione di indamina). La reazione a termine viene quantificata con uno standard di 0,50 mmol/L e l'utilizzo di un bianco campione. Si utilizzano anche 2 soluzioni di controlli a concentrazione di 0,25 e 1,00 mmol/L (15-18).

b. Ossalato al ferro-solfosalicilico

Il principio biochimico si basa sull'azione dell'ossalato che decolora il complesso ferro-solfosalicilico in ambiente tamponato (borato) ed evidenziato alla lunghezza d'onda di 505 nm.

10 mg di calcolo frantumato sono trattati con 125 μ L di acido solforico concentrato; dopo completa dissoluzione al vortex, si aggiungono 10 mL di acqua distillata. Dopo miscelazione e successiva centrifugazione, il sopra natante ottenuto si dosa sulla strumentazione biochimica succitata. A 220 μ L di tampone borato (0,1 M pH 9,5) l'analizzatore aggiunge 30 μ L di campione. Successivamente sono aggiunti 21 μ L di cloruro ferrico esa-idratato (0,09 g/dL) e 21 μ L di acido solfosalicilico (1 g/dL). Dopo un'attesa di circa 6,5 minuti si ricava la concentrazione dell'analita riferendoci a una curva di calibrazione a 6 punti (modello spline cubica modificata) compresi tra 0,00 e 6,00 mmol/L di ossalato di sodio (0,00–0,50–1,00–2,00–4,00 e 6,00) e ricavati da una soluzione madre di 16 mmol/L. Si utilizzano anche 2 soluzioni di controlli a concentrazione di 1,50 e 5,00 mmol/L. Anche le soluzioni dei calibratori e dei controlli sono state costituite con l'aggiunta di acido solforico concentrato (19).

Determinazione del calcolo all'infrarosso

Si fa uso di uno spettrofotometro FTIR (Fourier Transform Infrared) della ditta Shimadzu. I campioni vengono preparati miscelando, in un mortaio in agata, circa 200 mg di bromuro di potassio anidro (almeno 12 ore in stufa a 150°C) con circa 2 mg di calcolo precedentemente frantumato. Un sistema pastigliatore, alla pressione di circa 7 atm e per un tempo di 5-6 min, ricava un dischetto da inserire nell'alloggio campionario del FTIR.

La misurazione dello spettro del campione viene preceduta da quella effettuata su dischetto di bromuro di potassio (bianco campione). L'analisi e la rilevazione/comparazione degli spettri avviene grazie a uno specifico software (6-20).

Elaborazione in Excel

Si fa uso di un opportuno software non commerciale, da noi ideato, che estrapola le più comuni componenti di un calcolo urinario quali struvite, calcio ossalato, acido urico e urato di ammonio, calcio fosfato in generale, ma, anche, brushite, apatite e carbonato apatite. Dalle concentrazioni iniziali dei sette analiti dosati è possibile ricavare i costituenti del calcolo, espressi in percentuale (6,21,22).

Il foglio elettronico

1) *Immissione dati e percentualizzazione analiti chimici:* si effettua nelle celle E4-E10 (Fig. 1): calcio, fosforo, acido urico, cistina e magnesio sono espressi in mg/dL, l'ossalato è espresso in mmol/L e, infine, l'ammonio in µg/dL.

Verranno inseriti nel calcolo solamente valori superiori alle rispettive soglie elencate nelle celle G4-G10: concentrazioni inferiori o uguali al proprio valore soglia saranno considerate equivalenti a 0. Le nuove concentrazioni espresse in mg/dL verranno evidenziate nelle celle F4-F10; la somma di tali concentrazioni trovate sarà visualizzata in F11. La percentuale di ogni elemento trovato viene, quindi, calcolata nelle celle I4-I10 (p. es., % Ca --> I4 = F4*100/F11).

- 2) *Trasformazione in µmol/dL:* si effettua nelle celle H4-H9. Nel caso del calcio, la concentrazione in mg/dL evidenziata in F4 (26,80 mg/dL), se moltiplicata per 1000 (passaggio da mg a µg) e divisa per 40 (PM del calcio) si trasforma in un valore espresso in µmol/dL e visualizzato in H4 (670,0 µmol/dL). Procedimento simile si effettua per gli altri elementi del calcolo, considerando i relativi PM (P = 31; Mg = 24,3; NH4 = 18; Ox = 88; Ac. urico = 168,1).
- 3) *Quantificazione della struvite (MgNH4PO4.6H2O: PM = 245,4):* si confrontano le concentrazioni di fosforo (H5), magnesio (H6) e NH4 (H7) presenti nella struvite (Fig. 2). Essendo i tre componenti presenti in quantità

INSERIMENTO DATI CALCOLO URINARIO						
	iniziale	mg/dL	soglia	µmol/dL	%	
mg/dL Ca	26.80	26.80	0.40	670.0	62.2	
mg/dL P	13.1	13.10	0.31	422.6	30.4	
mg/dL Mg	2.5	2.50	0.36	102.9	5.8	
µg/dL NH ₄	716	0.72	0.00	39.8	1.7	
mmol/L ossalato	0.000	0.00	0.04	0.0	0.0	
mg/dL ac. urico	0.00	0.00	0.20	0.0	0.0	
mg/dL cistina	0.00	0.00	1.80	0.0	0.0	
	somma	43.12				
	CO ₃ ⁼ (/1)	1				

Mg rim.	Ca rim.	struvite	
µmol/dL	µmol/dL	P vs Mg	F16 vs NH ₄
63.10	0.00	102.9	39.8

P rim.	NH ₄ rim.	Ca rim.	P rim.	Ca:P
µmol/dL	µmol/dL	µmol/dL	µmol/dL	trovato
0.00	0.00	670.0	382.8	1.75

AUNH ₄		CaOx	somma	
µmol/dL	µmol/dL	µmol/dL		µmol/dL
0.0	0.00	110	brushite	0.0
		200	CaP	0.0
		1100	apatite	127.6

mg/dL		%
tot		
CaOx	0.00	0.0
struvite	9.76	6.7
UANH ₄	0.00	0.0
UA	0.00	0.0
Cys	0.00	0.0
brushite	0.00	0.0
Ca P	0.00	0.0
apatite/OH	0.00	0.0
apatite CO ₃ ⁼	133.83	92.2
res. inorg	1.53	1.1
somma	145.13	
tot mg/dL		

Fig. 1 - Foglio elettronico per esame del calcolo urinario/renale

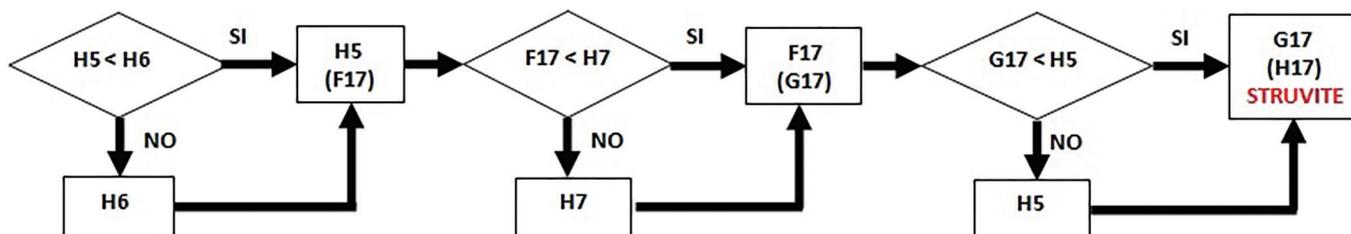


Fig. 2 - Diagramma di flusso per la ricerca della struvite



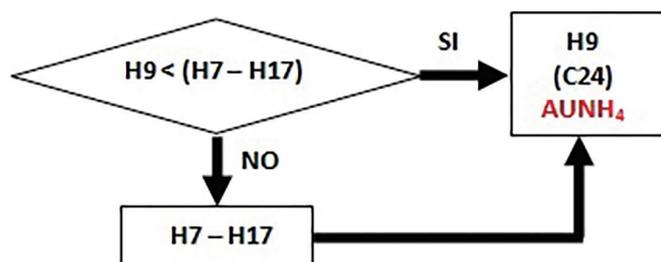


Fig. 3 - Diagramma di flusso per la ricerca dell'urato di ammonio

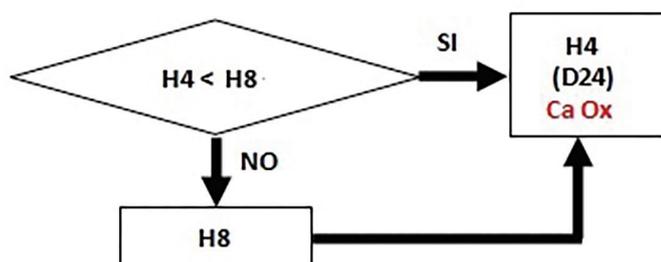


Fig. 4 - Diagramma di flusso per la ricerca di calcio ossalato

equimolecolare (espressa sempre in $\mu\text{mol/dL}$), nella cella F17 si ricava il valore più piccolo tra H5 (422,6) e H6 (102,9) e precisamente 102,9 $\mu\text{mol/dL}$. Conseguentemente, in G17 si evidenzia il valore più piccolo tra F17 (102,9) e H7 (39,8), ossia 39,8. La quantità di struvite, espressa in $\mu\text{mol/dL}$, è rappresentata in H17 (si estrapola il valore più piccolo per confronto tra G17 [39,8] e H5 [422,6]) \rightarrow 39,8 $\mu\text{mol/dL}$.

- 4) *Quantificazione dell'urato di ammonio (AUNH₄: PM = 185,1)*: si confrontano le concentrazioni di acido urico (H9) e NH₄ rimanente (H7-H17 "struvite") (Fig. 3). Essendo i due componenti presenti in quantità equimolecolare (espressi sempre in $\mu\text{mol/dL}$), nella cella C24 si ricava il valore più piccolo tra H9 (0,0) e H7-H17 e, precisamente, 0,0 $\mu\text{mol/dL}$.
- 5) *Quantificazione dell'ossalato di calcio (CaOx. H2O:PM = 146,1)*: si confrontano le concentrazioni di calcio (H4) e ossalato (H8) (Fig. 4). Essendo i due componenti presenti in quantità equimolecolare (espressi sempre in $\mu\text{mol/dL}$), nella cella D24 si confrontano i valori di H4 (670,0) e H8 (0,0): se la differenza tra H4 e H8 è negativa, il calcio ossalato assume il valore di H4 (0,0 $\mu\text{mol/dL}$), altrimenti il valore di H8 (0,0 $\mu\text{mol/dL}$).
- 6) *Rapporto Ca/P*: nella cella G21 viene rappresentato il calcio rimanente, espresso in $\mu\text{mol/dL}$, rappresentato dalla differenza tra il calcio (H4) e il calcio ossalato (D24) equivalente a 670,0; nella cella H21 il fosforo rimanente è, invece, calcolato con la differenza tra il fosforo iniziale e quello presente nella struvite (H5-H17): 382,8 $\mu\text{mol/dL}$. Nella cella I21 si rapportano le concentrazioni di Ca e P rimanenti (G21/H21): il valore risultante è di 1,75. Nei casi in cui è assente il fosforo (si otterrebbe un rapporto con denominatore 0), la cella I21 assume il valore di 1000000 (Fig. 5).

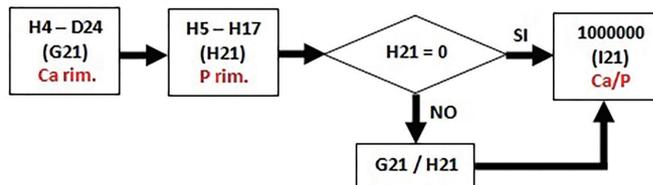


Fig. 5 - Diagramma di flusso per il rapporto Ca/P

- 7) *Identificazione di calcio fosfato e sua quantificazione*: i valori di Ca/P da noi impostati in Excel sono compresi tra i seguenti range:

brushite < 1,155; 1,155 ≤ Ca P < 1,450; apatite ≥ 1,450.

Con opportuni confronti e punteggi (brushite = 10; Ca P = 100 e apatite = 1000), la somma finale ottenuta caratterizza il tipo di calcio fosfato presente nel calcolo.

Nel nostro caso, dato che il valore trovato di Ca/P (I21), equivalente a 1,75, è maggiore di 1,155, allora il valore della cella E26 sarà equivalente a 100. Passando al successivo confronto, E27 sarà uguale a 1000 (perché I21 è maggiore di 1,45). La somma finale (E26 + E27), espressa nella cella E29, è equivalente, quindi, a 1100, valore che identifica la presenza di apatite (Fig. 6). Se la somma finale fosse stata di 110 o di 200, avremmo identificato rispettivamente la presenza di brushite o di calcio fosfato (Whitlockite, fosfato octocalcico, ecc.).

Se la somma dei diversi CaP trovati (K24 + K25 + K26) è superiore a 0 (nel nostro caso 127,6 $\mu\text{mol/dL}$), il fosforo in eccesso assume il valore di 0,0 $\mu\text{mol/dL}$ (C20), altrimenti viene rappresentato dalla concentrazione di H21 (Fig. 7).

Le diverse quantità di $\mu\text{mol/dL}$ di brushite, Ca P e apatite (Fig. 8) sono così rappresentate:

- per la brushite (K24) si considera H21, avendo tale molecola 1 atomo di P;
- per il Ca P (K25) si considera (H21-H17)/6,5, avendo tali molecole 6 o 7 atomi di P (media = 6,5);
- per l'apatite (K26) si hanno 127,6 $\mu\text{mol/dL}$, H21/3, avendo tali molecole 3 atomi di P.

- 8) *Altri contributi per il residuo inorganico*: oltre al fosforo già considerato, sono da includere nel residuo inorganico anche gli eccessi di:

- calcio – 0 $\mu\text{mol/dL}$ (D16), ammonio – 0 $\mu\text{mol/dL}$ (D20) e magnesio – 38,68 $\mu\text{mol/dL}$ (C16).

Se esiste una differenza positiva tra fosforo (H5) e struvite (H17), allora il calcio viene tutto utilizzato per ottenere un Ca/P e, pertanto, come nel nostro caso, non dà contributi al residuo inorganico (Fig. 9).

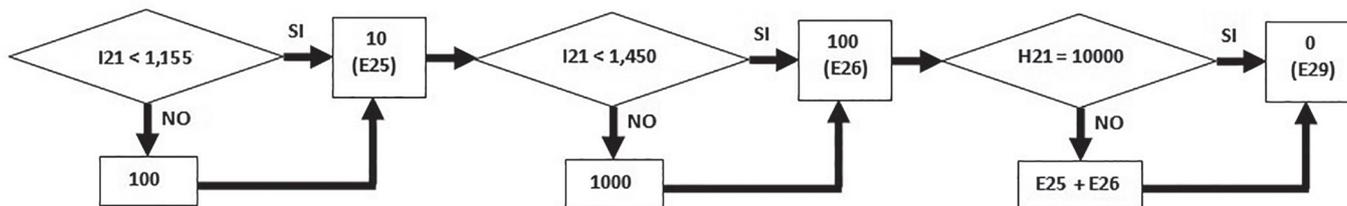


Fig. 6 - Diagramma di flusso per l'identificazione dei diversi calcio fosfato

	AB	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
18		P rim.	NH ₄ rim.								
19		μmol/dL	μmol/dL				Ca rim.	P rim.	Ca:P		
20		0,00	0,00				μmol/dL	μmol/dL	trovato		
21							670,0	382,8	1,75		
22		AUNH ₄	CaOx								
23		μmol/dL	μmol/dL				somma			μmol/dL	
24		0,0	0,00				110	brushite		0,0	
25							200	CaP		0,0	
26				100			1100	apatite		127,6	
27				1000							
28											
29		somma		1100							
30											

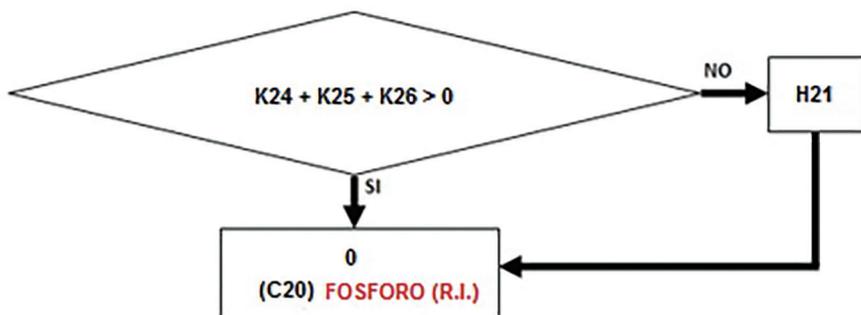


Fig. 7 - Foglio elettronico e diagramma di flusso per la quantificazione del fosforo rimanente

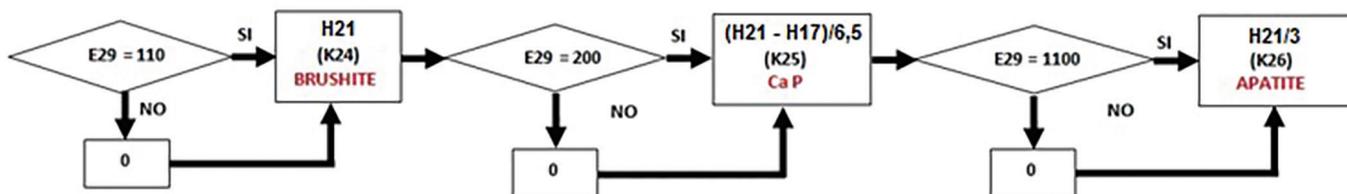


Fig. 8 - Diagramma di flusso per la quantificazione dei diversi calcio fosfato

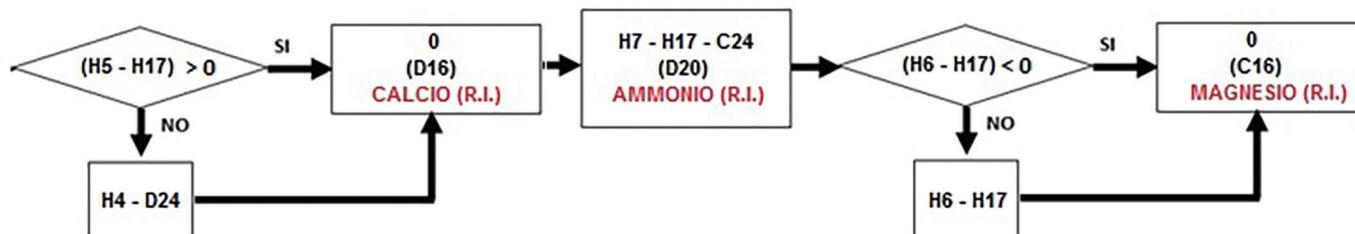


Fig. 9 - Diagramma di flusso per la quantificazione di altri contributi del residuo inorganico



9) *Percentualizzazione delle componenti presenti nel calcolo*: la trasformazione in mg/dL si effettua moltiplicando le concentrazioni espresse in $\mu\text{mol/dL}$ per i diversi pesi molecolari (PM) e, precisamente, con la seguente formula: $\mu\text{mol/dL} * \text{PM}/1000$.

- I pesi molecolari considerati sono i seguenti:
- N5: CaOx (D24) – 146,1; \rightarrow 0 mg/dL
- N6: Struvite (H17) – 245,4; \rightarrow 9,76 mg/dL
- N7: UANH₄ (C24) – 185,1; \rightarrow 0 mg/dL
- N8: Acido urico (H9 – C24) – 168,1; \rightarrow 0 mg/dL
- N9: Cistina (F10); \rightarrow 0 mg/dL
- N10: Brushite (K24) – 172,1; \rightarrow 0 mg/dL
- N11: Ca P (K25) – 1300; \rightarrow 0 mg/dL
- N12: Apatite (K26) – 988 (in assenza di carbonato: E12 = 0); \rightarrow 0 mg/dL
- N13: Carbonato Apatite (K26) – 1048,83 (in presenza di carbonato: E12 = 1); \rightarrow 43,44 mg/dL
- N17: Residuo inorganico: sommatoria dei contributi di magnesio ($C16 * 24,3/1000 = 1,53$ mg/dL), fosforo ($C20 * 31/1000 = 0,0$ mg/dL), calcio ($D16 * 40/1000 = 0,0$ mg/dL) e ammonio ($D20 * 18/1000 = 0,0$ mg/dL) \rightarrow 1,53 mg/dL
- Somma totale dei mg/dL (N18) \rightarrow 145,13 mg/dL

Nelle celle O5-O13 viene, poi, effettuata la percentualizzazione delle componenti del calcolo. Nel nostro esempio si ottengono i seguenti risultati: struvite 6,7% – carbonato apatite 92,2% – residuo inorganico 1,1%.

Discussione

Il calcolo in questione, analizzato su FTIR della ditta Shimadzu, è riconosciuto in libreria con score abbastanza elevato (Fig. 10). Le componenti rilevate in archivio sono: 90% di carbonato apatite e 10% di struvite, molto simili a quelli rilevati

in Excel, con il nostro metodo proposto (92,2% di carbonato apatite – 6,7% di struvite e 1,1% di residuo inorganico).

Un altro esempio di determinazione del calcolo, i cui dati biochimici sono rappresentati nel foglio elettronico della Figura 11, evidenzia un risultato sovrapponibile con quello evidenziato all'infrarosso.

Ultimo esempio da proporre viene visualizzato con il foglio elettronico della Figura 12. Anche in questo caso i risultati biochimici sono simili a quelli ricavati dal FTIR della Figura 13. Le componenti ottenute al FTIR sono: 50% di struvite e 50% di carbonato apatite, anche in questo caso uguali a quelle estrapolate con Excel (49,6% di struvite, 50,2% di carbonato apatite e 0,2% di residuo inorganico).

Rispetto a un nostro lavoro proposto nel 2016, la nuova procedura di solubilizzazione del calcolo urinario e le opportune diluizioni impostate su Cobas 6000 Roche riducono notevolmente costi e tempi di lavoro.

La possibilità di poter disporre di una metodica al ferro-solfosalicilico per la determinazione degli ossalati, da noi costruita (non presente nel commercio) e adattata su analizzatore biochimico Viva E, potrebbe essere utile in caso di calcoli misti composti in modo preponderante da calcio fosfato e con minore presenza di calcio ossalato.

La metodica al ferro-solfosalicilico è abbastanza rapida e affidabile e, rispetto alla metodica Trinder (quest'ultima sicuramente più precisa ma più costosa), risulta essere scevra da interferenza di fosfati.

Il software da noi elaborato in Excel consente di evidenziare le più importanti componenti presenti in un calcolo, inclusa la presenza di alcuni calcio fosfato come brushite e apatite (o carbonato apatite), grazie alla determinazione del rapporto Ca/P. Valori di quest'ultimo compresi tra 1,155 e 1,450 sono espressi come Ca P (presumibilmente whitlockite, fosfato octocalcico).

L'acquisto dello spettrofotometro all'infrarosso (FTIR), tecnica di riferimento per la determinazione di un calcolo, ha

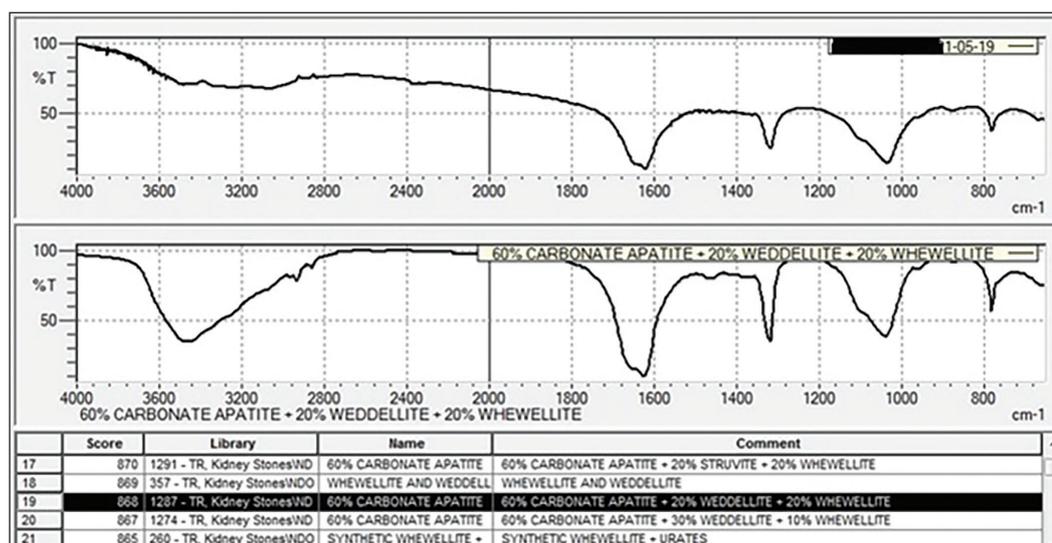


Fig. 10 - Spettro FTIR 60% carbonato apatite + 20% weddellite + 20% wewellite

INSERIMENTO DATI CALCOLO URINARIO					
	iniziale	mg/dL	soglia	µmol/dL	%
mg/dL	Ca	25.59	0.40	639.8	50.9
mg/dL	P	18.02	0.31	581.3	35.9
mg/dL	Mg	0.72	0.36	29.6	1.4
µg/dL	NH ₄	0	0.00	0.0	0.0
mmol/L	ossalato	0.671	0.04	67.1	11.8
mg/dL	ac. urico	0.00	0.20	0.0	0.0
mg/dL	cistina	0.00	1.80	0.0	0.0
somma		50.23			
CO ₃ ⁼ (/1)		1			

Mg rim.	Ca rim.		struvite
µmol/dL	µmol/dL	P vs Mg	F16 vs NH ₄
29.63	0.00	µmol/dL	µmol/dL
		29.6	0.0
P rim.	NH ₄ rim.		
µmol/dL	µmol/dL		
0.00	0.00		
AUNH ₄	CaOx		
µmol/dL	µmol/dL		
0.0	67.10		

Ca rim.	P rim.	Ca:P
µmol/dL	µmol/dL	trovato
572.7	581.3	0.99

somma		µmol/dL
110	brushite	581.3
200	CaP	0.0
1100	apatite	0.0

10
100

somma	110
-------	-----

mg/dL	%
tot	
CaOx	9.80
struvite	0.00
UANH ₄	0.00
UA	0.00
Cys	0.00
brushite	100.04
Ca P	0.00
apatite/OH	0.00
apatite CO ₃ ⁼	0.00
res. inorg	0.72
somma	110.56
tot mg/dL	0.7

Fig. 11 - Foglio elettronico 90,1% brushite + 8,9% calcio ossalato + 1,0% R.I.

INSERIMENTO DATI CALCOLO URINARIO					
	iniziale	mg/dL	soglia	µmol/dL	%
mg/dL	Ca	16.59	0.40	414.8	40.6
mg/dL	P	13.4	0.31	432.3	32.8
mg/dL	Mg	6.36	0.36	261.7	15.6
µg/dL	NH ₄	4550	0.00	252.8	11.1
mmol/L	ossalato	0.000	0.04	0.0	0.0
mg/dL	ac. urico	0.00	0.20	0.0	0.0
mg/dL	cistina	0.00	1.80	0.0	0.0
somma		40.90			
CO ₃ ⁼ (/1)		1			

Mg rim.	Ca rim.		struvite
µmol/dL	µmol/dL	P vs Mg	F16 vs NH ₄
8.95	0.00	µmol/dL	µmol/dL
		261.7	252.8
P rim.	NH ₄ rim.		
µmol/dL	µmol/dL		
0.00	0.00		
AUNH ₄	CaOx		
µmol/dL	µmol/dL		
0.0	0.00		

Ca rim.	P rim.	Ca:P
µmol/dL	µmol/dL	trovato
414.8	179.5	2.31

somma		µmol/dL
110	brushite	0.0
200	CaP	0.0
1100	apatite	59.8

100
1000

somma	1100
-------	------

mg/dL	%
tot	
CaOx	0.00
struvite	62.03
UANH ₄	0.00
UA	0.00
Cys	0.00
brushite	0.00
Ca P	0.00
apatite/OH	0.00
apatite CO ₃ ⁼	62.75
res. inorg	0.22
somma	125.00
tot mg/dL	0.2

Fig. 12 - Foglio elettronico 49,9% struvite + 48,2% carbonato apatite + 1,9% R.I.

fatto comprendere meglio i limiti di alcuni dosaggi fotometrici usati, il quantitativo di calcolo da pesare e dissolvere in acido solforico, la non facile valutazione dei carbonati e la presenza delle possibili componenti chimiche presenti, specialmente se si tratta di un calcolo misto.

I risultati evidenziati in questo nostro studio preliminare, riferito a 58 calcoli urinari/renali, risultano abbastanza confortanti se paragonati a quelli effettuati con la tecnica di riferimento all'infrarosso (FTIR). Nessun problema è emerso per la determinazione di 19 calcoli costituiti da una singola

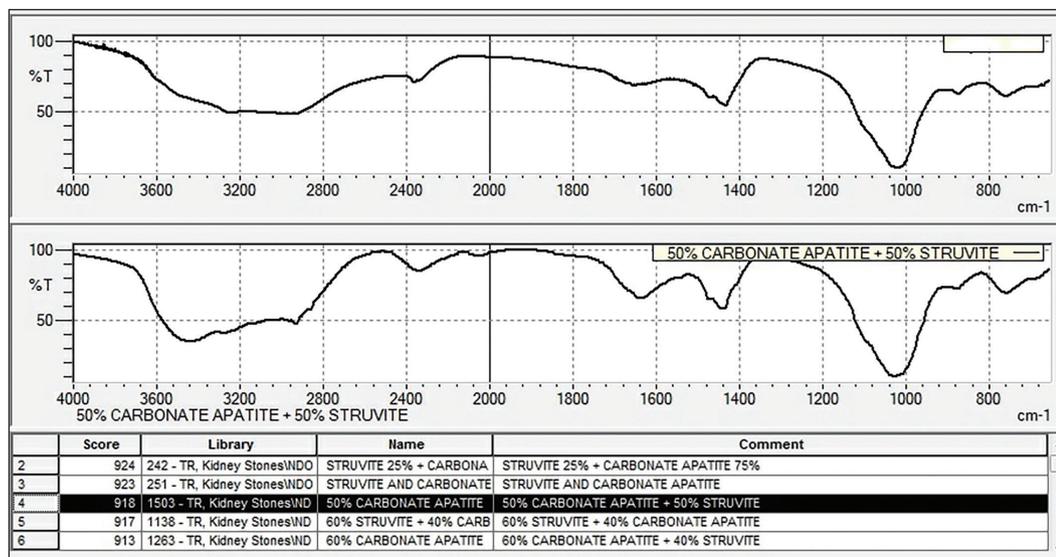


Fig. 13 - Spettro FTIR 50,0% struvite + 50,0% carbonato apatite + 1,9% R.I.

Tabella I - Confronto tra dati excel e dati ftir

Determinazione biochimica in Excel	n°	rilev. CO ₃ ⁼	similarità FTIR		
			↑↑↑	↑↑	↑
CaOx + apatite carbonato	11	6	8	2	1
Struvite + apatite carbonato	3	2	2	1	
CaOx + acido urico	8		5	2	1
CaOx + brushite	9		6	2	1
Acido urico + urato di ammonio	2		1	1	
CaOx + calcio fosfato	6				

componente, mentre soddisfacenti sono i risultati ottenuti per confronto tra le due tecniche e riferiti a 39 calcoli composti da più di una componente. Non sempre è stato possibile visualizzare la presenza dei carbonati (sviluppo di anidride carbonica con acido minerale), così come segnalato nella Tabella I.

Il software FTIR mostra, invece, delle difficoltà nell'identificazione della composizione di un calcolo misto. Infatti, spesso, vengono riconosciute diverse possibili combinazioni di componenti presenti nel calcolo e, pertanto, ciò non facilita la giusta scelta da parte dell'operatore.

La maggioranza dei campioni di calcolo testati nel nostro studio presenta diverse componenti, espresse in percentuale ed estrapolate in Excel, che sono ben correlate con gli elevati score del FTIR, con valore superiore o uguale a 800 e da noi identificati nella Tabella I con l'espressione ↑↑↑ (maggiore similarità).

Sono state identificate una media similarità in FTIR (↑↑) per valori di score da 800 a 700 e una bassa similarità (↑) per valore di score inferiori a 700.

Nel nostro Laboratorio si è preferito comunque associare alla determinazione di riferimento anche quella da

noi proposta in questo lavoro. Tale scelta ci sembra più che opportuna, al fine di evidenziare il migliore risultato possibile scaturito dalla ricerca della libreria del FTIR. Non sempre infatti è facile capire in FTIR quale siano le reali componenti presenti in calcolo, malgrado possa esserci un alto score di identificazione.

La determinazione del calcolo urinario da noi proposta ha dei costi più che accettabili (inferiore ai 10 euro) ed è facilmente adattabile su strumentazione biochimica, considerando anche i dosaggi dell'ossalato al ferro-solfosalicilico e della cistina praticamente costruiti in laboratorio (determinazioni non commercializzate).

Rispetto all'obsoleto kit in dotazione nella maggioranza dei Laboratori di Patologia Clinica, il metodo da noi proposto è di semplice attuazione e abbastanza affidabile.

Il software da noi creato in Excel facilita l'estrapolazione delle principali componenti del calcolo urinario. Per ulteriori approfondimenti sulla presenza di sostanze poco frequenti, la differenziazione tra wewellite e weddellite e l'identificazione più specifica del calcio fosfato, si rimanda alla tecnica di riferimento FTIR.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Thomas L. Labor und Diagnose. Aufl. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft. 1998;411-5.
2. Textbook of Clinical Chemistry. Ed. by N.W. Tietz, W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1999.
3. Tietz Textbook of Clin. Chem. and Molecular Diagnostics. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 2012;119:154-581.

4. Cangiano G, Di Maina E, Buccino G, et al. Estrapolazione in Excel delle componenti del calcolo urinario. *Biochimica Clinica*. 2013;37:551.
5. Cangiano G, Buccino G, Errico A, et al. Determinazione delle componenti di un calcolo urinario: nuovi accorgimenti metodologici e informatici. *Biochimica Clinica*. 2016;40:S151.
6. Cangiano G, Latte A, Errico A, et al. Calcolo urinario in Excel. *Biochimica Clinica*. 2019;43:P110, SS1, S85.
7. Latte A, Cangiano G, Russo M, et al. Screening della cistinuria (metodo al fosfotungstato) su AU600 Olympus e proposta di intervalli di riferimento. *Biochimica Clinica*. 2005;29:268.
8. Cangiano G, Latte A, Russo M, et al. Determinazione fotometrica della cistinuria. *Biochimica Clinica*. 2007;31:267-71.
9. Latte A, Cangiano G, Russo M, et al. Determinazione del rapporto cistin/creatinina su AU400 Olympus. *Biochimica Clinica*. 2007;31:523.
10. Cangiano G, Latte A, Russo M, et al. Dosaggio al fosfotungstato di valori elevati di cistinuria. *Biochimica Clinica*. 2009;33:491.
11. Cangiano G, Di Maina E, Buccino G, et al. Ottimizzazione del dosaggio fotometrico della cistinuria. *Biochimica Clinica*. 2013;37:550.
12. Cangiano G, Paradisone C, Di Maina E, et al. Cistinuria al fosfotungstato. Nuovo dosaggio fotometrico a tre reagenti. *Biochimica Clinica*. 2014;38:460.
13. Cangiano G, Di Maina E, Buccino G, et al. Diagnostica di laboratorio del rischio nefrolitiasico. *Biochimica Clinica*. 2018;42:327-45.
14. Cangiano G, Buccino G, Gennarelli D, et al. La calcolosi renale in un laboratorio di patologia clinica: modello organizzativo e nuove tecniche analitiche. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2019;31:22-9.
15. Cangiano G, Latte A, Russo M, et al. Dosaggio degli ossalati urinari su AU 400 Olympus. *Biochimica Clinica*. 2010;34:536.
16. Cangiano G, Russo M, Forte F, et al. Determinazione fotometriche automatizzate di citrato e ossalato urinario. *Biologi Italiani*. 2010;5/6:21-5.
17. Cangiano G, Latte A, Di Maina E, et al. Ossaluria e cistinuria: dosaggi fotometrici "difficili"... Ma non troppo. *Atti del XII Congresso Sez. Campano-Siciliana SIN*. 2011;45-9.
18. Cangiano G, Latte A, Di Maina E, et al. Determinazione dei solfati e degli ossalati urinari: ulteriori accorgimenti metodologici. *Biochimica Clinica*. 2012;36:498.
19. Cangiano G, Buccino G, Errico A, et al. Dosaggio automatizzato degli ossalati presenti in un calcolo urinario. *Biochimica Clinica*. 2019;43:P180, SS1, S122.
20. Primiano A, Ferraro PM, Persichilli S, et al. Ruolo della spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier nella valutazione della calcolosi urinaria. *Biochimica Clinica*. 2016;40:28-32.
21. Cangiano G, Latte A, Di Maina E, et al. Informatizzazione di laboratorio del rischio nefrolitiasico. *Biochimica Clinica*. 2012;36:602.
22. Kelly J. Excel 2003. Guida completa. Editore Apogeo. 2002.

Mascherine (in tempo di COVID-19 e comunicazione)

Leonardo Mari

Farmacia dell'Ospedale del Mugello, Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Italia

Ultima maschera della finzione più bella
fugge Arlecchino da questo Carnevale
impaurito e triste, lo sguardo nascosto
di chi vuol restare solo col proprio dolore.

Altre maschere coprono ora i volti
senza coriandoli, diverse da sempre
nello strascico della Quaresima
di un Dio già malato a Natale.

Flebili voci infette alitano nell'aria
i sospiri d'una libertà che manca
girone d'un purgatorio in terra
che non credevamo ma che meritiamo.

Urla da ogni dove la fame di tutto
di sogni d'amore, d'un fresco e pulito
domani che non verrà mai come
un cammello non passa la cruna d'un ago.

E sempre più freddo stride tra i denti
il falso sorriso che andrà tutto bene
già manca da tempo la stretta di mano
la parola che data non cambia nel tempo.

Piangiamo tutti, si piangono i morti
spariti in fretta senza conforto
nel breve deserto d'un sonno finto
finito per sempre in un sacco chiuso.

Sono i giorni del falco che rotea nel cielo
su canuti mercanti a contare denari,
sono i giorni più adatti a capire chi siamo
nel brusio delle voci che si leva lontano.

Received: May 27, 2020

Accepted: June 3, 2020

Published online: June 25, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Leonardo Mari
SoS Farmacia
Ospedale del Mugello
Viale della Resistenza 60
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze - Italia
leonardo.mari.56@gmail.com

Commento a cura di Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

La comunicazione, l'empatia e la capacità di stabilire una relazione non sono cose che i medici di solito imparano all'Università (1).

È spettacolare come in sette quartine di una poesia si possono raccontare così tante cose, "tutte cose".

Come scrive Sandro Spinsanti in "La medicina salvata dalla conversazione" (2) ... *l'informazione circola, anche se la bocca rimane chiusa (n.d.r. cosa molto opportuna di questi tempi). Parlano gli occhi, il silenzio stesso parla, le pause sono molto eloquenti. Per non dire quanto può raccontare un sorriso o la sua assenza ...*

Non si tratta di comunicazione *numerica* (dare un nome alle cose) si tratta piuttosto di una forma sublime di comunicazione *analogica* (rappresentabile in vario modo, in questo caso sotto forma di poesia), dove le quartine assumono, nel nostro pensiero, anche ciò che non è verbale e che arricchisce e colora "il verbo" (nella vita pre-COVID la posizione e la gestualità del corpo, le espressioni del volto, l'inflessione, il ritmo e la cadenza della voce e delle parole, ecc. ecc.), qui assolutamente la metafora, l'immaginario, il bisogno dei versi.

Se il medico (per dire di un operatore della sanità) è spesso ancorato, per necessità, alla forma comunicativa *numerica*, quella più prettamente umana e che permette la trasmissione di informazioni precise (una classica anamnesi), ci sono situazioni e momenti particolari in cui prevale la forma comunicativa *analogica*, ovvero quella che abbiamo in comune con il mondo animale. Come scrive sempre Spinsanti, la morte e la nascita sono due situazioni in cui tipicamente prevale la comunicazione *analogica*, dove la "relazione" prevale sull'"informazione". Un'altra situazione in cui prevale certamente la comunicazione analogica è la malattia.

Prendersi cura di un malato: lo si può fare in tanti modi, riuscendo ad ascoltarlo, permettendogli di raccontarsi o con il raccontarsi dello stesso operatore, con dei gesti d'affetto, con un'immagine e, perché no, con una poesia (scritta o letta).

Di questi tempi, purtroppo, non tutti l'hanno ancora compreso, il più illustre malato è il Nostro Pianeta e, di conseguenza, sono malati tutti quelli che lo abitano, imprescindibilmente da specie animali, vegetali, minerali e quant'altro. È un caso clinico in cui non si potrà prescindere

da una comunicazione corretta e dalla centralità delle relazioni.

Chiudo questo cerchio scrivendo che, nella poesia, in questa poesia, io trovo relazioni e analogie tremende e vere (purtroppo) con la situazione attuale, pregressa e futura.

Bibliografia

1. Ofri D. Cosa dice il malato, cosa sente il medico. Il Pensiero Scientifico Ed. 2018.
2. Spinsanti S. La medicina salvata dalla conversazione. Il Pensiero Scientifico Ed. 2018.

Umanizzazione delle cure: curare con l'Arte

Francesco Burrai¹, Giovanni Salis²

¹Incaricato Progetti di Ricerca, SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Sassari - Italia

²Direttore SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Nuoro - Italia

Humanization of care: healing with Art

Art can be a way, together with Nature, to intercept that landscape and inner climate characterized by the rhythm of silence. That dimension of iridescent calm imbued with creative and vital energy, which pushes towards a universal, seductive, profound sphere. Man can, with courage, abandon himself in this harmony and melody of thoughts that suggest a vast and visionary possibility. Each person has the inner possibility to be Art, to get out of the continuous distortions of daily life, to produce a metamorphosis of one's life. Art triggers the unconscious side of seeing, a rhythmic, dynamic principle, on which every gesture of maximum spontaneity depends, not touched by the artificial, by masks of fugacity and by false personalities. Without Art, it seems that part of real life is missing. The deep artistic power is fluid, without space or time, pulsating with new forms and substance and creating a new personal identity, contiguous to the real world, which inspires new desires. Many diseases of today and yesterday are produced by the lack of expressiveness or by the repression of personal creativity. Art produces well-being because it is the transformation of unconscious expressive energies, so life for our health.

Keywords: Art, Holism, Humanism, Humanization of care, Philosophy

Introduzione

L'Arte può essere una via, insieme alla Natura, per intercettare quel paesaggio e quel clima interiore caratterizzato dal ritmo del silenzio. Quella dimensione di calma cangiante, intrisa di energia creativa e vitale, che spinge verso una sfera universale, seducente, profonda.

L'uomo può, con coraggio, abbandonarsi in questa armonia e in questa melodia di pensieri che alludono a possibilità vaste e visionarie. Ogni persona ha la possibilità interiore di fare Arte, per uscire dalle continue distorsioni della vita quotidiana, per produrre una metamorfosi del proprio tempo di vita.

L'Arte innesca il lato inconscio del vedere, un principio ritmico, dinamico, da cui dipende ogni gesto di massima spontaneità, non toccato dall'artificiale, da maschere di personalità fugaci e false.

Senza Arte, sembra che manchi una parte della vera vita.

La forza artistica profonda è fluida, senza spazio né tempo, pulsante di nuove forme e sostanza, creatrice di una nuova identità personale, contigua al mondo reale, che ispira nuovi desideri.

La civiltà di oggi è meccanica e molte malattie nascono dall'invidia, dalla gelosia, dal rancore, dall'ambiguità dei rapporti umani, dal sentirsi superiori, dalla falsità e dalla ricerca del proprio interesse personale e del potere sugli altri, in sintesi, dalla competizione tra gli esseri viventi. Quando si "alzano" questi stati, la Natura risponde "abbassando" le difese immunitarie.

La risposta sublime dal mondo dell'Arte, dal poeta Léon-Paul Fargue (1), sulla condizione umana, che trascende gli stati negativi e contro natura in cui l'uomo cade quotidianamente, pensando di stare meglio a scapito dei propri simili:

*Dans un vieux rêve
Au pays vague
Des choses brèves
Qui meurent sages...*

In un vecchio sogno/nel paese vago/delle cose brevi/che muoiono sagge...

Nell'era contemporanea, nulla sembra démodé, le cose brevi (l'esistenza umana) sono mascherate dalla velocità e dalla meccanicità, le persone molto spesso vengono inquadrare per il loro ruolo sociale e professionale, infine trascurate, se non per nulla considerate, per l'aspetto umano: tutti elementi distruttivi per la salute, per il benessere e per l'esistenza. Questi meccanismi che da anni caratterizzano la società contemporanea

Received: May 27, 2020

Accepted: June 3, 2020

Published online: June 30, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo
ATS Sardegna - ASSL di Sassari
Strada Statale 200
07100 Sassari - Italia
francesco.burrai@atssardegna.it

possono dissolvere la forza artistica che è presente in ognuno, dove la repressione della propria creatività e della propria espressività si scarica non solo sulla sfera psicologica, ma anche e contemporaneamente su quella somatica.

L'Arte è una concreta possibilità di uscita dall'alienazione frenetica di quel *tam-tam*, di quella *modern dance* definita "normalità". I jazzisti producono un tipo di suono chiamato *blue note*, che è legato all'espressione *I'm feeling blue*, che indica una condizione di malessere fisico, emotivo, spirituale.

L'esistenza possiede un ritmo, principale, regolare e regolatorio, costante, binario, in 2/2, uno-due, battere e levare, quello che è presente nei fenomeni fondamentali dell'esistente, nei fenomeni primi, ovvero nel ritmo del cuore (sistole-diastole), nel ritmo del respiro (inspirazione-espiazione), nel ritmo introdurre-eliminare, nel ritmo giorno-notte, nel ritmo sonno-veglia, nel ritmo luce-buio e nel ritmo salute-malattia, nascita-morte, inizio-fine.

Una grande partitura musicale, universale, dove la Natura pulsa allo stesso ritmo da miliardi di anni, ritmo che regola e accorda ogni essere vivente e che collega ogni essere vivente allo stesso ritmo; dunque, l'alterazione del ritmo, per esempio del clima da parte dell'inquinamento prodotto dall'uomo, produce a sua volta, un'alterazione dei ritmi vitali negli esseri umani.

L'Arte è una tabula di infinite possibilità, nell'oceano delle probabilità espressive, potenzialmente intercettabili, sempre disponibili per la nostra via di salute e benessere.

Background

Il termine *Arte* (greco, Τέχνη, latino, Ars) per Platone era l'insieme di regole utili e ordinate (2) per strutturare una qualsiasi attività dell'uomo, dunque un carattere epistemologico di conoscenza, di regole utili per uno scopo, un "dirigere" (3). Platone identifica nell'Arte l'unione con la scienza, il ragionamento (4), la dialettica, la poesia, la politica (5) e la medicina, legati dalla necessità della giustizia che unisce gli esseri umani. Per Aristotele, l'Arte è nel mondo del possibile e del potenziale ed è distinta dalla scienza, che è nel mondo del necessario, ovvero di ciò che è, e non può essere diverso da com'è. Nella Metafisica (6), l'Arte è una dimensione intermedia tra l'esperienza e la scienza. Varrone (7), nel primo secolo, con l'introduzione del concetto di arti liberali, legate alla libertà di espressione di un uomo, enumera tra le Arti la medicina, la musica, la grammatica, la retorica, la logica, la geometria, l'architettura e l'astronomia. Kant unisce l'Arte alla dimensione dell'estetica, del piacere e della bellezza. Infatti, per Kant, il piacevole è una dimensione prodotta da una rappresentazione: lo scopo dell'Arte è quella di indurre sensazioni di piacere, di unire questa esperienza sensoriale a una rappresentazione, come modo di conoscenza (8). Nell'era moderna, si è affiancata al termine Arte la parola, *tecnica*, che presenta lo stesso significato platonico, legato al mondo delle regole che disciplinano e rendono uniforme

un'attività dell'uomo qualsiasi. Questa dualità così evidente nella società contemporanea è stata risolta, spostando le Arti belle nella disciplina dell'*estetica*.

Arte ed esistenza

L'Arte porta con sé il termine di *estetica*, che deriva dall'unione dei termini greci αἴσθησις, sensazione, e αἰσθάνομαι, percezione, e che è stato introdotto nel 1750 da Baumgarten nel libro *Aesthetica* (9), mentre, in termini accademici, l'estetica è una disciplina della *filosofia*. L'Arte costituisce l'essenzialità umana, ed ogni essere umano ha la possibilità di comprendere i fatti artistici, come indicazione di una dimensione comune all'uomo: un'esistenza senza Arte sembra non concepibile nella vita umana. L'Arte in ogni era ha sempre esercitato un vivo interesse nell'uomo, come manifestazione di una "riuscita", di un'inventività dal "nulla", che meraviglia e stupisce ed entra nella precarietà umana come via di comunicazione diretta.

La rappresentazione artistica è una realtà indipendente originale, che porta un valore nuovo, sganciata dalla parzialità dei ragionamenti e dei giudizi, ma è totale e singolare al tempo stesso e cattura gli aspetti di infinito dell'esistenza, unione tra esistenza dell'opera e del suo effetto.

Un fatto artistico realizza un'universalità, una totalità, un'infinità, irriducibile al singolo perché è indipendente ed esiste di vita propria, dunque ha sempre una portata metafisica.

L'Arte si manifesta nel reale come forma, come forma pura, ed ogni forma è, per natura, interpretabile, dunque comunicativa e contiene in sé lo stimolo alla conoscenza; è il suo significato, è la sua esistenza, senza segno, simbolo, allusione. Non ha bisogno di intermediari interpretativi, perché è il suo darsi, è la sua esistenza, il suo segreto. Questa potenza comunicativa è efficace e profonda, non paragonabile ad altre forme comunicative, inducendo legami, vincoli tra le persone, trascinando il mondo umano e parlandogli direttamente, fino a unire intere generazioni, epoche e popoli, come, per esempio, fanno la musica o la poesia.

L'Arte è espressione, veicolata dalla forma, la quale non rinvia a qualcosa fuori di essa e stupisce non solo un pubblico, ma anche l'autore, con aspetti nuovi e rilevazioni insospettite e inattese. La forma è un tutto, contiene il tutto nel suo essere e, se non è questo, non è Arte, non è forma, ma schema, progetto. La forma contiene l'espressività del suo autore o, meglio, l'espressività umana, la sua inventiva. L'autore è svelato, nella sua personalità, e la sua dimensione umana è nella forma artistica, che rileva il suo modo di operare e il suo stile e diventa materializzazione della sua spiritualità.

L'Arte influenza la vita degli uomini in maniera profonda e vitale e trascende le divisioni, le gelosie, le invidie. L'Arte diventa ed è necessità vitale espressiva per l'autore ed è nutrimento vitale, bisogno interiore per chi ne usufruisce. L'autore è, per natura, un creativo, un intuitivo, un espressivo,

con una vita posta nel mondo dell'Arte come benessere fondante della sua esistenza, che veicola verso gli altri.

L'Arte fluisce nella vita e la vita fluisce nell'Arte, portando con sé visioni del mondo, il quale prende con sé chi guarda, chi ascolta una manifestazione artistica, invitandolo a vedere, sentire, guardare, come il sentire, il vedere, il guardare dell'autore, in una comunicazione immediata tra mondi spirituali, fino ad arrivare a un mutamento della visione del mondo di chi viene a contatto con quell'Arte.

L'interesse che l'Arte suscita nell'uomo è, molto spesso, interpretato solamente con l'identificazione tra gusto estetico e forma. Ma la presenza di un'estetica, di un gusto estetico è la rivelazione di un aspetto comune a tutti gli uomini, dunque di un'umanità che comunica attraverso mondi interiori, dove il gusto estetico è la spiritualità dell'essere umano legata al mondo spirituale dell'Arte.

L'uomo ricerca nel mondo dell'Arte una percezione di bellezza, perché è nella natura umana ricercare la bellezza, la quale è unita alla dimensione del piacere, e questo bisogno vitale cerca un appagamento che abbia caratteristiche non immediate, come potrebbe essere quello dato dal denaro, dal sesso e dal successo, un appagamento che permane nel tempo, più profondo. Questo tipo di bisogno, di ricerca di una bellezza attraverso la forma artistica si raggiunge in maniera diretta, perché, nella forma artistica, è presente l'unione tra materia e trascendenza.

Curare con l'Arte

Come possiamo intuire da ciò che abbiamo evidenziato nei concetti esposti, ogni uomo risponde con un suo stato di benessere quando la forma artistica entra nella sua personale, unica e soggettiva forma spirituale e si manifesta come soddisfazione di un bisogno ancestrale, atavico. L'appagamento prodotto dall'unione tra il mondo spirituale, che crea un particolare gusto estetico e il mondo spirituale della forma è vitale per la salute dell'essere umano.

La psicosomatica e la psiconeuroendocrinologia hanno mostrato come la repressione dell'espressività di qualsiasi forma artistica di un essere umano o la non possibilità di accedere alla dimensione dell'Arte rendano l'individuo suscettibile di manifestare una serie di somatizzazioni legate a un'energia psichica compressa e, se perdurante nel tempo, a manifestazioni patologiche, sia psichiche che somatiche.

L'Arte è una forma di nutrimento umano, che ha la capacità di soddisfare bisogni legati alle parti fondamentali per la vita umana, come quella del piacere, dell'appagamento e di unione con una dimensione interiore completa, i quali producono benessere e una migliore qualità di vita e prevengono le malattie. La riduzione di questo alimento interiore o la sua assenza, portano l'uomo a una condizione di continua tensione, prodotta dal non soddisfacimento del bisogno estetico e di bellezza presente nella sua vita e a una mancanza

di espressività. Questa tensione si può manifestare interiormente, per la parte cognitiva, con un aumento di pensieri negativi, ridondanti e sempre più automatici e una minore capacità di visione e apertura mentale, schemi mentali sempre più rigidi e ripetitivi e meno disponibilità nella comprensione di idee diverse dalle proprie e, per la parte emotiva, con una maggiore compulsività e una maggiore aggressività e, in generale, con una difficoltà nel mantenimento di un equilibrio emotivo. Dunque, l'Arte è una via di liberazione e di espressione che influenza la componente fisica, mentale e spirituale di ogni individuo, e le implicazioni nel mondo sanitario sono notevoli.

L'espressione artistica nel mondo dei sanitari può essere una via per il mantenimento dell'equilibrio psicosomatico, attraverso lo scarico delle energie espressive e creative e delle tensioni sulla forma artistica da parte del professionista, che raggiunge una sua gratificazione espressiva. Questa condizione permette al sanitario di sentire realizzate le sue aspirazioni e pulsioni più profonde attraverso la forma artistica, aumentando la sua autostima e la fiducia verso se stesso e il mondo, dunque un miglioramento della sua qualità di vita, che influenzerà positivamente la sua salute, la sua modalità lavorativa e le sue performance, con riduzioni, per esempio, delle assenze per malattia e dei conflitti personali e un contrasto al burn out.

L'espressione artistica è un potente strumento di salute anche per i pazienti. La necessità di esprimersi e di esprimere la propria condizione esistenziale durante la malattia è legata soprattutto alla sfera inconscia e non è veicolata dalla parzialità delle parole. La forma artistica segue una dinamica diretta, che scaturisce dalle energie dell'inconscio, e comunica senza elaborazioni né analisi per via non verbale, esplodendo in una sincerità del sentire nell'espressione di una forma artistica, che pone nella comunicazione verso l'esterno il suo mondo interiore, il quale non potrebbe essere raccontato che in maniera limitata, se non impossibile, con le parole.

L'Arte non solo permette l'espressività e la creatività, così vitali per la salute umana, ma agisce attraverso la sua contemplazione. Il sentire, il guardare e il toccare una forma artistica fa nascere un legame profondo tra il mondo della forma e il mondo interiore dell'individuo.

La comunicazione che nasce non ha preconcetti e segue vie immediate, soprattutto con la suggestione, con il piacere e con la bellezza, dove le resistenze interiori si sciolgono nell'estetica e nella dinamica tutta interiore, che porta verso orizzonti non materiali, lontani dal quotidiano, potenziando un modo di sentire profondamente umano, che si riconosce nell'unione con il tutto.

Sia l'Arte che l'assistenza hanno, nel loro agire, il raggiungimento del benessere, il mantenimento della salute e la guarigione del corpo, della mente e dello spirito dell'essere umano.

Notevoli sono i possibili usi delle forme artistiche per i professionisti e per i pazienti.

Conclusioni

Il bisogno espressivo e della creatività sono presenti in ogni individuo nel profondo del suo essere e questa è la base dell'equilibrio psicosomatico. Le forme artistiche musicali, teatrali e pittoriche, il disegno, la scrittura, il reading e l'espressione corporea attraverso il movimento e la danza dovrebbero entrare nella formazione universitaria, nella formazione continua, negli ospedali e nell'assistenza domiciliare come interventi olistici per la salute delle persone e dei professionisti.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Léon-Paul Fargue *Épaisseurs/Vulture* (Poésie). Editions Gallimard, Paris. 2019.
2. Platone. *La Repubblica*. BUR Biblioteca Univ. Rizzoli, Milano. 2007.
3. Platone. *Politico*. Adelphi, Milano. 2007.
4. Platone. *Fedro*. Mondadori, Milano. 2006.
5. Platone. *Protagora*. Laterza, Bari. 1996.
6. Aristotele. *Metafisica*. Bompiani, Milano. 2000.
7. Varrone. *Opere*. UTET, Torino. 2013.
8. Immanuel Kant. *Critica del Giudizio*. Laterza, Bari. 2005.
9. Alexander Gottlieb Baumgarten. *Meditationes Philosophicae De Nunullis Ad Poema Pertinentibus*. Ulan Press, Lexington. 2012.

Lettera del Presidente

Carissimi Amici,

spero stiate tutti bene nonostante il periodo anomalo, precario e preoccupante che stiamo vivendo. In questi mesi di lockdown per il **Covid-19**, che ha segnato ognuno di noi e che segnerà per sempre la vita di ognuno di noi, noi comunque ci siamo stati sempre.

A questo proposito abbiamo attivato una survey sull'**Impatto dell'epidemia Covid 19 nei pazienti affetti da malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD)** che si è appena conclusa. Siete stati in tantissimi a rispondere e di questo vi ringrazio. La Famiglia AIRP è veramente grandissima! I risultati verranno pubblicati nel prossimo numero di GCND.

Purtroppo, la sospensione delle attività AIRP previste per quest'anno si è prolungata a oltranza e, insieme al Consiglio Direttivo, abbiamo ritenuto che fosse arrivato il momento di proporre degli incontri di tipo diverso, utilizzando la tecnologia.

Abbiamo dovuto annullare l'**Assemblea dei Soci e l'11° Workshop AIRP**, che erano in programma per il 29 febbraio scorso, quando ormai tutto era organizzato: dovevamo solo prendere il treno ed arrivare a Bologna per incontrarci! Annullare è stato molto doloroso...

Come avremmo potuto stare lontani per un periodo lungo ed inimmaginabile? Come avrebbe potuto AIRP far sentire la sua presenza sempre e comunque?

In un periodo di smart working, abbiamo pensato anche noi di creare "**smartAIRP, mettiamoci comodi**" e di entrare nelle vostre case mentre voi state seduti sui vostri divani.

Manterremo la stessa logica adottata in precedenza per i consueti Workshop; procederemo dunque a livello regionale e verrete invitati a partecipare di volta in volta in relazione alle vostre regioni o aree geografiche di appartenenza toccandole tutte entro dicembre 2020. Intanto vi preannuncio che, dopo i primi tre incontri, il 4° smartAIRP coinvolgerà **la Sicilia e la Calabria il 5 settembre 2020 a partire dalle ore 15:00**.

Ringrazio tutti i partecipanti di Emilia Romagna, Abruzzo, Basilicata, Molise, Sardegna, Umbria e Puglia che hanno partecipato ai primi tre smartAIRP. Abbiamo sentito la loro vicinanza nonostante la distanza e questo ci dà la forza per continuare. Grazie, grazie davvero!

Voglio infine ringraziare tutti coloro che in questi mesi, nonostante le difficoltà, ci stanno sostenendo e ci sostengono.

Vi ricordo anche che l'unione fa la forza e se tutti insieme ci diamo da fare possiamo affrontare i problemi del rene policistico nel modo migliore **donando ad AIRP il vostro 5x1000 ed aiutare la ricerca scientifica** sul rene policistico.

Un caro abbraccio a tutti

Luisa

Luisa Sternfeld Pavia

Presidente

AIRP - Associazione Italiana Rene Policistico

Received: June 21, 2020

Accepted: June 21, 2020

Published online: June 30, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Luisa Sternfeld Pavia

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico

Via Bazzini 2, 20131 Milano - Italia

luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it

Notte a ritmo di musica

È notte. Tutti dormono. Il blu della luna piena illumina le stanze e l'aria rinfresca gli ambienti. C'è quiete, calma. Silenzio assoluto. E io sono qui. Qui sulla terrazza a osservare questo splendido paesaggio della città dormiente. La musica come una dolce carezza mi coccola e mi culla. È notte. E a farmi compagnia c'è l'altra parte di me. Non vuole dormire e tiene sveglia anche me. Continua a tamburellare contro il mio corpo come se fossi uno strumento musicale. I suoni che produce hanno un ritmo e una melodia irregolari fra loro, ma, soprattutto, sono stonati.

Ci sono alti e bassi che non seguono un filo logico, sembrano più un'improvvisazione. Non hanno musicalità. Non si può definire musica questa canzone, si tratta più di uno scarabocchio. Non vuole smettere, sembra divertita. Non mi piace questo genere, non voglio più ascoltarlo. Ma non smette e più lo sento e più mi agito perché non fa per me. Preferivo sentire di più il canto del mio cuore, così profondo e poetico. [...]

Mi hanno comunicato che dovrò inserire un nuovo brano nella mia playlist, si intitola "dolore cronico". Il titolo rispecchia il significato della canzone e dovrò ascoltarlo in loop, di continuo.

Mi hanno comunicato che dovrò accettarlo, anche se non lo preferivo, perché non ci sono altri brani al momento. Sarà la mia ombra questa canzone, la mia compagna di viaggio che mi accompagnerà in ogni mio respiro, in ogni mio battito di ciglia, in ogni mio battito di cuore. E non posso cancellarla dalla mia vita, non sparirà mai. D'altronde, è parte di me. Non vedo l'ora di aggiungere nuovi brani al mio album, vorrei che fossero più belli di questo. Vorrei essere felice di ascoltarli, vorrei che rappresentino le hit più belle della mia vita. Vorrei che mi emozionino, che mi facciano esplodere il cuore di gioia, che mi ricoprano di brividi talmente siano canzoni pure. Ma, al momento, posso solo sperare, ora devo vivermi questa nuova condizione.

Non riesco ad accettarla, è più forte di me. Sono *sempre stata una guerriera*, ho sempre affrontato e superato con coraggio ogni esperienza. Le grido di smettere di suonare perché un concerto può durare qualche ora dopodiché finisce e, quindi, anche lei non può continuare a cantare come se non ci fosse un domani. Ho urlato talmente tanto che non ho più voce. Lei non si è mai stancata, non è che ne ha approfittato per avere anche un coro nella sua orchestra? Sono arrivate le lacrime, queste non hanno voce e lei non mi sente. E continua a suonare. Non ne posso più, vorrei che questo incubo fosse solo un sogno. E invece no, non è così. Mi ha tolto la voce per darmi le lacrime che mi toglieranno le forze. È tutta una catena. Quale sarà la sua prossima mossa? Quale altro suono avrà la prossima nota? Di cos'altro vorrà privarmi questa musicista?

Resta un dubbio. Un dubbio che sarà svelato con il trascorrere di questi giorni infiniti. È solo attesa e incertezza. Ma una cosa la voglio mettere in chiaro: il sorriso non se lo porterà via con sé. *Il sorriso sarà la MIA nota più bella che spetta solo a me suonare!*

(Laura R. - Milano)

Un dono prezioso... da custodire al meglio!

È passato un anno (gennaio 2019) da quel fatidico giorno in cui inesorabilmente mi fu detto che ormai mancava poco tempo (dopo l'estate o anche prima) dall'inizio della terapia sostitutiva: la DIALISI. Questo termine mi angosciava da anni, anche perché conoscevo molto bene di cosa si trattasse, avendo avuto in famiglia due persone in emodialisi.

Nella mia ingenuità o, meglio, nella mia speranza, immaginavo di andare in dialisi dopo i 60 anni (ne avevo 56). Non so perché mi ero prefissata nella mente questo traguardo, ma gli esami erano stazionari e pensavo di farcela. Non dimenticherò mai lo sgomento nello sguardo di mio marito che si intrecciava ai miei occhi in lacrime.

Naturalmente ci è stato detto che l'alternativa era il trapianto, che, se fatto da donatore vivente, avrebbe evitato la terapia sostitutiva. Prontamente mio marito si è proposto senza alcuna esitazione, ma io ero determinata a rifiutare il suo sacrificio: ero terrorizzata in quanto avevo assistito in famiglia a un trapianto da vivente non andato a buon fine già durante l'intervento.

Nel mese di aprile ci è stato detto che ormai ero giunta alla terapia e che avrei fatto la peritoneale: il ricovero per l'intervento per mettere il catetere sarebbe avvenuto a metà giugno. Il panico ormai si era impossessato di me, perché pensavo che avrei avuto ancora un po' di mesi per elaborare il tutto. In fondo la mia creatinina era a 4,5, gli altri valori erano ancora abbastanza buoni, mi sentivo piuttosto bene e non riuscivo a rassegnarmi a tanta fretta. Rispettavo la dieta, facevo tutto quello che mi veniva detto... Intanto, in famiglia, si discuteva della possibilità di riprendere in considerazione la donazione da parte di mio marito, ma io non ne volevo neanche sentir parlare.

Un giorno, in un momento di confronto con mia figlia, mi ha detto delle parole che mi hanno colpito molto e oggi questo concetto mi accompagna e mi accompagnerà per il mio futuro. Mia figlia mi ha fatto osservare che ogni mia scelta inesorabilmente avrebbe coinvolto chi mi stava accanto (lei, mio marito, l'altro figlio) e tutti avrebbero vissuto con me ogni mia sofferenza. Ho riflettuto molto su queste sue parole.

Fino ad allora avevo pensato egoisticamente che il mio problema era mio e che lo avrei gestito io. Ho sempre cercato di proteggere i miei figli dalle angosce che questa malattia comporta e fino ad allora ci ero riuscita piuttosto bene. Ma ora non sarebbe stato più così: il mio dramma sarebbe stato anche il loro. Mi ha detto, poi, che non dovevo precludermi la possibilità di provare, visto che il padre si era così generosamente proposto: anzi, si proponeva lei stessa di donarmelo!!! Ormai avevo pochissimo tempo per riflettere e così ho deciso di accettare il rene di mio marito.

Quando ho comunicato al nefrologo la mia scelta (eravamo già a maggio inoltrato) mi è stato riferito che, per fare tutti i controlli propedeutici al trapianto, ci volevano parecchi mesi, che avrei dovuto pensarci prima, che i tempi erano stretti, che avrei dovuto comunque sottopormi a nefrectomia e che, quindi, nel frattempo, la peritoneale era necessaria. Inoltre, ci è stato detto che, una volta presa la decisione per la donazione, non era possibile ripensarci (informazione non vera, assolutamente). Accidenti, speravo di evitare tutto questo e mi ritrovavo al punto di partenza.

Che fare? Che alternative avevo per accorciare i tempi ed evitare tutto questo? Avevo fiducia nel medico che mi seguiva e pensavo che non potevo che fare quello che mi dicevano. Mancavano ormai quindici giorni all'inserimento del catetere peritoneale, quando un altro ospedale (che avevo contattato per capire se c'era un'altra possibilità), mi ha proposto un ricovero di cinque giorni, con mio marito, per effettuare tutti i controlli. Abbiamo preso al volo questa opportunità. E devo dire che non avrei mai pensato di avere questa fortuna: non solo abbiamo effettuato i controlli di routine, ma mi è stato riferito che non occorreva effettuare la nefrectomia, visto che i miei reni non erano così ingombranti e che, considerando l'andamento discreto del mio stato di salute, ce l'avremmo fatta a fare il trapianto senza andare in dialisi. Un miracolo. Mi dicevo che lassù avevo qualcuno che mi stava proteggendo. Avevo ricominciato a sperare, anche se, dentro di me, ero costantemente in apprensione per i risultati degli esami sia miei che di mio marito.

Durante i mesi di preparazione al trapianto ero comunque ancora molto combattuta: avevo fatto la scelta giusta? Era giusto privare mio marito di un rene per evitare la mia sofferenza? In fondo, mi dicevo, potevo mettermi in lista e attendere un rene da cadavere. Alternavo momenti di certezza e sicurezza a momenti di grande sconforto, che sfociavano in panico. Sono arrivata a sperare addirittura di non essere compatibile, così il grande gesto di mio marito sarebbe rimasto tale e io non avrei avuto la responsabilità di aver fatto questa scelta "sconsiderata". Da parte di mio marito mai un ripensamento, mai un'incertezza. Paradossalmente invidiavo questa sua sicurezza. I giorni passavano e, così, i mesi e il funzionamento dei miei reni peggiorava, ma io stavo ancora benino. Ed eccoci arrivati a fine novembre, con il trapianto programmato.

Eravamo preoccupati, terrorizzati, ma anche molto speranzosi. La sera prima del trapianto, in ospedale, ho detto a mio marito che era ancora in tempo a ripensarci. Il mio amore per lui non sarebbe cambiato. Avrei capito. Ma lui è stato irremovibile.

L'intervento è andato molto bene, da manuale, ci ha detto il chirurgo. Dopo tre giorni mio marito è stato dimesso. Io sono tornata a casa dopo solo sette giorni. Sono passati quasi due mesi dal trapianto. Per ora sta andando tutto bene. So che sono soggetta a potenziali infezioni per l'assunzione degli immunosoppressori, ma cerco di vivere giorno per giorno come una conquista. E poi mi basta vedere la serenità negli occhi della mia famiglia per avere forza e tenacia.

So che ho ricevuto un dono prezioso e che ho la responsabilità di custodirlo al meglio. Non solo per me, ma per il mio donatore: il mio coraggioso eroe.

(Rita V. - Milano)

Torneremo a galla

Dicono che tutta la forza e la determinazione sono già dentro di noi e che bastano per affrontare tutti gli ostacoli che ci si pongono davanti.

Invece, viene un momento, nella nostra vita, in cui si sente il bisogno di spegnersi un attimo. Diciamo resettare la propria vita come un computer vecchio e intasato. Allora, si comincia a guardarsi dentro per scovare qualche motivo per riprendere in mano la propria vita e scegliere di ripartire, a testa alta, magari con un sorriso stampato sulla faccia.

Ma i pensieri che ti assalgono sono troppi e confusi, ti confondono e limitano il tuo ragionare. Proviamo a uscire da questo pantano che ci siamo creati da soli ... ma ci accorgiamo che alle nostre gambe c'è sempre qualcosa di agganciato, che pesa, che ci trascina e che ci rende statici.

Forse toccare il fondo non fa del tutto male, se ci permette di apprezzare di più la bellezza del cielo quando torniamo a galla.

Perché torneremo a galla. Perché, di sicuro, c'è sempre una mano pronta a tendersi verso di noi. Noi l'aspettiamo.

(Antonio M. - Napoli)

Received: May 27, 2020

Accepted: June 3, 2020

Published online: June 30, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2, 20131 Milano - Italia
Segreteria.airp@renepolicistico.it

Rene, ADPKD e Covid-19: il doppio ruolo della fragilità renale

Maria Teresa Sciarrone Alibrandi, Marta Vespa

Divisione di Nefrologia Dialisi e Ipertensione, IRCCS Ospedale san Raffaele, Milano - Italia

Kidney, ADPKD and Covid-19: the double role of renal fragility

The Corona Virus Disease 19 (Covid-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). By now, the pandemic has already led 318000 people to their death and our knowledge of this pathogen is still in its infancy. What we know so far is that older patients suffering from different comorbidities, such as heart failure, COPD and tumors, are more likely to develop severe complications from which they might perish. But the role of chronic kidney disease is still not clear. What we know is that CKD patients are more susceptible to infections, both viral and bacterial, compared to the rest of population. It has been recently highlighted that the immune response might be the real cause of damage in the lung tissues and not just the virus itself, therefore, the better the immune response, the greater the damage. Quite paradoxically, being chronically renal impaired and suffering from a delayed T-Cell response might actually be beneficial, avoiding a massive inflammatory reaction followed by SARS. According to a recent survey led by the SIN (Italian Society of Nephrology), only 2.8% of Covid patients is under hemodialysis treatment. Unfortunately, we do not have more detailed data on every single specific form of CKD. For instance, there is no a clear relation between Covid-19 and ADPKD. What might be inferred is the following: Covid uses the ACE2 receptors on cell membranes to “lock on” its target. It is a well-established fact that the RAAS is more active in ADPKD patients, but if it is a matter of hyper-activation or hyper-expression of ACE2 receptors is not clear. Also, the fact that these patients are usually on drug treatment with an ACE inhibitor or an ARB might have some implications that must be analyzed.

Keywords: ADPKD, Covid-19, Kidney

La diffusione dell'infezione da nuovo coronavirus (definito dall'OMS “SARS-CoV-2”) ha recentemente messo in allarme la popolazione generale, cambiandone radicalmente le abitudini.

Le conoscenze su questa nuova infezione umana, comparsa solo a dicembre 2019 sulla scena mondiale, sono ancora premature e in continua evoluzione; la sindrome clinica (cioè l'insieme delle manifestazioni dell'infezione da SARS-CoV-2) è stata nominata Covid-19.

Occorre ancora molta cautela nell'offrire suggerimenti che non possano basarsi su evidenze e osservazioni specifiche, solide e rigorose (1).

La trasmissione da persona a persona del SARS-CoV-2 è stata dimostrata e sembra verificarsi soprattutto tramite goccioline, anche da soggetti asintomatici. Un parametro importante in un'epidemia infettiva è il cosiddetto R0, ovvero il “numero di riproduzione di base”, che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile, cioè mai venuta a contatto con il virus. Questo parametro misura la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva. In altre parole, se il cosiddetto R0 di una malattia infettiva è pari a circa 2, significa che, in media, un singolo malato infetterà due persone. Quanto maggiore è il valore di R0 tanto più elevato è il rischio di diffusione dell'epidemia. Da quanto emerso per Covid-19, queste stime sono comprese tra 1,4 e 3,8 nelle aree colpite, con una media pari a 2 circa, indicativa, quindi, di contagiosità medio-elevata (1,2).

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche della malattia, esistono diverse modalità di presentazione e l'andamento è oltremodo variabile.

La maggior parte delle infezioni da Sars-CoV-2 non ha caratteristiche severe, ma è stato stimato che circa 1 paziente su 5 può presentare una forma grave di malattia, caratterizzata da polmonite con insufficienza respiratoria, che richiede

Received: May 25, 2020

Accepted: June 12, 2020

Published online: July 06, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Teresa Sciarrone Alibrandi
Divisione di Nefrologia Dialisi e Ipertensione
IRCCS Ospedale san Raffaele
Via Olgettina 60
20132 Milano - Italia
sciarronealibrandi.mariateresa@hsr.it

ventilazione assistita fino all'intubazione e spesso associata a complicanze di natura tromboembolica (3).

Il tasso di mortalità riportato varia tra il 6% e <1%. Al momento, i fattori aggravanti noti sono l'età avanzata (>65 anni) e la presenza di altre patologie croniche concomitanti, come le malattie cardiovascolari e respiratorie e i tumori. Sono stati comunque osservati casi di pazienti che hanno manifestato forme severe di malattia pur in assenza dei fattori di rischio succitati (1-5).

A tutt'oggi, non è noto se l'insufficienza renale cronica abbia un peso in quella che è la modalità di presentazione di Covid-19. È risaputo, infatti, che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica sono più a rischio di sviluppare infezioni in generale. I pazienti dializzati più nello specifico presentano un sistema immunitario compromesso e questo li rende particolarmente suscettibili a sviluppare infezioni di origine sia batterica che virale in modo più severo rispetto alla popolazione generale (4-6).

Alcuni studi recenti suggeriscono, però, che sia proprio la risposta immunitaria a giocare un ruolo cruciale nella patogenesi delle forme più gravi di Covid-19, in particolar modo la risposta immunitaria mediata dai linfociti T. Il fatto che l'uremia sia associata a una ridotta risposta immunitaria di tipo sia linfocitario che granulocitario potrebbe, quindi, paradossalmente, scongiurare l'insorgenza di forme più gravi di malattia proprio in un gruppo di pazienti notoriamente più fragili (6).

Esistono segnalazioni di autori cinesi che riportano una minore incidenza di forme severe di malattia tra i pazienti sottoposti a trattamento dialitico (7).

Secondo una survey effettuata di recente dalla Società Italiana di Nefrologia, la percentuale di pazienti con Covid-19 in emodialisi è del 2,8% e quella dei pazienti in dialisi peritoneale è del 2,4%.

I pazienti dializzati in caso di infezione da Covid-19 presentano, in genere, linfopenia di grado minore (riduzione del numero dei linfociti nel sangue), livelli di citochine infiammatorie più bassi e, in genere, una forma meno aggressiva di malattia. Questo riscontro avallerebbe, quindi, l'ipotesi che i pazienti dializzati probabilmente non sono in grado di sviluppare una reazione infiammatoria così importante, come osservato nei soggetti con funzione renale normale, e questo determinerebbe proprio un'espressione più moderata di Covid-19 (7).

Per quanto riguarda, invece, gruppi selezionati di pazienti e stratificati per patologia renale, non ci sono dati specifici.

In caso di malattia del rene policistico, per esempio, allo stato attuale delle conoscenze non ci sono segnalazioni che pazienti affetti da ADPKD in presenza di funzione renale normale siano più a rischio di sviluppare forme severe di Covid-19 rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti affetti da ADPKD, infatti, non si sa se possano esistere fattori predisponenti o, viceversa, magari fattori addirittura protettivi verso la malattia, come qualche osservazione sul modello animale potrebbe suggerire.

È noto, infatti, che SARS-CoV-2 utilizza il recettore ACE2 per infettare le cellule, sito di legame per ACE2, uno degli enzimi centrali nel sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), che regola la pressione arteriosa, i volumi corporei, l'equilibrio elettrolitico e le resistenze vascolari sistemiche (8,9).

Nei polmoni, l'attivazione del RAAS locale può influenzare la patogenesi del danno polmonare attraverso meccanismi multipli, come un aumento della permeabilità vascolare e alterazioni delle cellule epiteliali alveolari. Questo effetto, quindi, mediato localmente dal virus, ha probabilmente un ruolo patogenetico nel danno polmonare. È noto che i pazienti affetti da ADPKD hanno di per sé un'iperattivazione del RAAS, mentre non è stata studiata la presenza di una maggiore o minore espressione del recettore ACE2, anche mediata da farmaci ACE inibitori o sartani, assunti cronicamente, nella stragrande maggioranza dei casi, a scopo antiipertensivo o nefroprotettore.

È possibile un collegamento tra queste osservazioni? L'espressione del recettore ACE2 nelle cellule bersaglio del virus è aumentata dall'uso di ACE inibitore/bloccante del recettore dell'angiotensina e, quindi, il paziente è più a rischio per un decorso grave o, viceversa, questa terapia cronica può rappresentare un fattore protettivo (10)?

Sarebbe, quindi, interessante valutare, nell'ambito di questa popolazione selezionata, l'impatto dell'infezione Covid-19 e la sua severità di manifestazioni e di complicanze rispetto alla popolazione generale o a pazienti affetti da altre nefropatie.

Inoltre, per quanto riguarda il coinvolgimento renale diretto in corso di Covid-19, è importante sottolineare come le forme più severe della malattia possano determinare una sofferenza a questo livello anche in pazienti non nefropatici o con una funzione renale solo lievemente compromessa.

I meccanismi attraverso i quali questo processo potrebbe avvenire sono almeno due. In maniera diretta con un meccanismo di tossicità mediato dal virus. Alcuni studi autoptici hanno, infatti, dimostrato un danno renale acuto, evidenziando la presenza di particelle di coronavirus nei reni che sono particolarmente ricchi di recettori ACE2 (fino a 100 volte di più di quanto riscontrato nel tessuto polmonare), che rappresentano, come detto sopra, la porta d'ingresso del virus nelle cellule.

Esiste, probabilmente, anche un meccanismo legato alla grave reazione infiammatoria sistemica descritta sopra. Citochine e mediatori dell'infiammazione possono, infatti, danneggiare il parenchima renale sia direttamente sia indirettamente, anche con induzione di fibrosi.

Anche in caso di coinvolgimento renale secondario all'infezione da SARS-CoV-2 sarebbe interessante valutarne l'andamento in relazione anche alla nefropatia di base. Come accennato in precedenza, una differente espressione di recettori ACE2 a questo livello potrebbe implicare un differente decorso della malattia.

In conclusione, quindi, si può affermare che, dati l'andamento spesso non prevedibile, l'elevata diffusione della malattia e il suo tasso di mortalità relativamente elevato, è sicuramente importantissimo comprendere i fattori predisponenti per lo sviluppo delle forme più gravi.

La maggior parte dei dati che riguardano le manifestazioni cliniche, il trattamento e la prognosi dei pazienti deriva dall'osservazione di piccoli gruppi di pazienti spesso non selezionati, e non è ancora disponibile un'osservazione su larga scala, dato l'esordio relativamente recente di questa patologia (9).

Dunque, l'obiettivo principale degli studi è caratterizzare a tutto tondo i pazienti affetti da Covid-19, per evidenziare quali fattori clinici pregressi, genetici o ambientali possano predisporre allo sviluppo di forme più severe di malattia o, viceversa, possano proteggere dalle forme gravi e, quindi, predisporre a un andamento più lieve o, addirittura, asintomatico.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, non esiste ancora una cura mirata per la malattia, ma iniziano a essere disponibili dati sui farmaci utilizzati e potenzialmente utilizzabili (11,12).

Idealmente, i pazienti andrebbero trattati con terapie antivirali efficaci. Malgrado ciò, le molecole al momento utilizzate non sono state sviluppate per trattare le infezioni da coronavirus e l'esperienza clinica è scarsa (11,12).

La comprensione della variabilità di manifestazioni e di evoluzione della malattia tra soggetto e soggetto è, pertanto, alla base della ricerca di una terapia efficace e risolutiva.

Non ultimo, in ambito nefrologico è bene ricordare l'importanza di stratificare i pazienti in relazione alla nefropatia di base, al fine di individuare eventuali ulteriori fattori di rischio o protettivi nelle manifestazioni di Covid-19, considerato il ruolo del RAAS, sistema ormonale cruciale sia per il rene che per questa emergente patologia.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-62.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Lancet Respir Med.* 2020;8:420-22.
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846-48.
4. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*;323:1061-69.
5. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C et al. Severe SARS-CoV-2 Infections: Practical Considerations and Management Strategy for Intensivists. *Intensive Care Med.* 2020;46:579-82.
6. Xianghong Y, et al. Diagnosis and Treatment of COVID-19: Acute Kidney Injury Cannot Be Ignored. *Natl Med J China.* 2020;100:1205-8.
7. Rui W, Liao C, He H et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:141-3.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
9. Zhang Y et al. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (Covid-19) – China CDC Weekly 2020;2:113-122.
10. Sommerstein R, Kochen M, Messerli FH, Grani C et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *JAHA.* 2020 Apr. doi.org/10.1161/JAHA.120.016509.
11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497-506.
12. Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:400-402.

Nefropatia associata al SARS-CoV-2: cosa sappiamo finora

Aris Tsalouchos¹, Maurizio Salvadori²

¹Azienda Usl Toscana Centro, S.O.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Cosma e Damiano, Pescia, Pistoia - Italia

²Professore di Nefrologia, già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze - Italia

SARS-CoV-2 associated nephropathy: what we know so far

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) attributable to i) hypotension and decreased kidney perfusion secondary to hemodynamic or hemostatic factors, ii) drug-induced nephrotoxicity, iii) cytokine storm syndrome related to sepsis. However: i) early new-onset proteinuria and hematuria in many patients, ii) the identification of SARS-CoV-2 viral load in precisely defined kidney compartments, iii) ultrastructural evidence of direct viral infection of the kidneys, and most importantly, iv) morphological alterations associated to cytopathic action induced by the virus support the existence of SARS-CoV-2 associated nephropathy. In addition, collapsing glomerulopathy reported in African American patients with underlying APOL1 kidney risk alleles and SARS-CoV-2 infection is the evidence of a distinct form of SARS-CoV-2 associated nephropathy, the APOL1-SARS-CoV2-associated nephropathy.

Keywords: APOL1-SARS-CoV2-associated nephropathy, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2-associated nephropathy

Introduzione

La prima segnalazione ufficiale di casi di polmonite di origine sconosciuta, successivamente attribuibili al Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è avvenuta il 31 dicembre 2019 nella città di Wuhan, capoluogo della provincia cinese dell'Hubei (1). In data 11 marzo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia, dopo che, nelle precedenti due settimane, il numero di casi di SARS-CoV-2 al di fuori della Cina è aumentato di 13 volte e il numero di paesi colpiti è triplicato (più di 118.000 casi in 114 paesi e di 4291 persone decedute) (2).

Al momento dell'invio dell'articolo (11 giugno), con la pandemia in corso, i casi confermati nel mondo sono 7.221.717 e i morti 411.818 con 34.167 di questi in Italia (3).

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus, ma solo sei (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-KU1, MERS-CoV, SARS-CoV) erano precedentemente noti per la capacità di

infettare l'uomo; quindi, il SARS-CoV-2 è il settimo (4). Il SARS-CoV-2, insieme al SARS-CoV e al MERS-CoV, è un ceppo virale della specie SARS-related coronavirus, membro del genere Betacoronavirus, sottogenere Serbecovirus (5).

Andersen et al. (6) hanno proposto due possibili scenari riguardanti le origini di selezione naturale del SARS-CoV-2, poste temporalmente prima del salto di specie dall'animale all'uomo e dopo, non escludendo, però, una terza ipotesi: la selezione naturale del SARS-CoV-2 in colture cellulari e/o in modelli animali durante i passaggi in laboratorio (6).

La trasmissione interumana del SARS-CoV-2 avviene principalmente attraverso il contatto con le goccioline del respiro (droplets) di persone infette (7). Tuttavia, l'isolamento del virus nelle feci e in liquidi biologici (8), perfino nel liquido peritoneale di pazienti infetti (9), non escluderebbe rari casi di contagio attraverso materiale biologico diverso dalle droplets.

La sintomatologia, dopo un periodo di incubazione che varia fra i 2 e i 14 giorni (10,11), può essere estremamente variabile, da lieve a grave. Nell'80% dei casi, i soggetti infetti sono asintomatici, pauci-sintomatici e con sintomatologia lieve caratterizzata da febbre, mal di gola, tosse secca, congiuntivite, stanchezza, diarrea, anosmia/iposmia e, in alcuni casi ageusia (12). Il 15-20% dei pazienti, a distanza circa di 1 settimana dalla comparsa dei primi sintomi, progredisce verso una malattia più grave caratterizzata inizialmente da dispnea ingravescente, manifestazione clinica di polmonite interstiziale e, infine, SARS, con necessità di ventilazione meccanica (13,14).

L'impegno delle basse vie respiratorie non è l'unica complicanza d'organo severa in corso di infezione da SARS-CoV-2.

Received: June 12, 2020

Accepted: June 16, 2020

Published online: July 08, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Aris Tsalouchos
Azienda Usl Toscana Centro
S.O.S. Nefrologia e Dialisi
Ospedale SS. Cosma e Damiano
Via Cesare Battisti 2
51017 Pescia, Pistoia - Italia
aris.tsalouchos@uslcentro.toscana.it

Molti organi e apparati vengono coinvolti, determinando una sindrome da disfunzione multiorgano (MODS), in buona parte dovuta alla sindrome da rilascio di citochine (CRS) (14,15). Tuttavia, serie di autopsie dimostrano che il SARS-CoV-2 ha un organotropismo che va oltre il tratto respiratorio, includendo reni, cuore, fegato e cervello (16), anche se non è chiaro se gli effetti citopatici virali diretti in questi siti contribuiscano alle complicazioni osservate.

In questo articolo riportiamo i dati epidemiologici e clinici, patofisiologici e, soprattutto, istopatologici che supportano un diretto danno renale da SARS-CoV-2, per poter parlare di nefropatia associata al SARS-CoV-2 o SARS-CoV-2 nephropathy.

Epidemiologia e clinica del coinvolgimento renale

Dati iniziali hanno suggerito una bassa incidenza (3-9%) di danno renale acuto (AKI) in pazienti affetti da SARS-CoV-2 (10,13,17,18). Tuttavia, dati più recenti riportano l'incidenza di AKI nel 27-37% dei pazienti ospedalizzati (19,20). In un'ampia casistica di pazienti (5449), ricoverati con SARS-CoV-2 nella città metropolitana di New York, l'AKI si è sviluppato nel 37% dei casi (20). Secondo i criteri diagnostici KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (21) per l'AKI, il 47% dei pazienti ha sviluppato AKI di stadio I, il 22% AKI di stadio II e il 31% AKI di stadio III (20).

Il 15% dei pazienti con AKI ha richiesto un trattamento emodialitico e, di questi, il 97% era già in ventilazione meccanica. L'AKI si è sviluppato nel 90% dei pazienti in ventilazione meccanica, mentre, nei pazienti non critici, era meno frequente (22%) (20). Inoltre, l'associazione temporale tra l'inizio della ventilazione meccanica e lo sviluppo dell'AKI era molto stretta (il 52% dopo 24 h dall'intubazione) (20).

Lo sviluppo di AKI nei pazienti con SARS-CoV-2 è un fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera, come dimostrato in due casistiche cinesi (18,19). Nell'ampia casistica di New York, la mortalità dei pazienti con AKI era del 35%, il 26% dei pazienti è stato dimesso, mentre il 39% dei pazienti con AKI risultava ancora ricoverato al momento della pubblicazione dello studio (20). L'analisi multivariata della casistica di New York ha evidenziato i seguenti fattori come predittivi indipendenti per lo sviluppo di AKI: età avanzata, discendenza africana, diabete mellito, ipertensione, malattie cardiovascolari, ventilazione meccanica e uso di farmaci vasopressori (20). In questa analisi, gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) non risultavano predittivi di AKI (20), confermando il consiglio di molte società scientifiche e di singoli esperti che il loro utilizzo non deve essere interrotto per motivi di profilassi (22).

L'esatto meccanismo del coinvolgimento e del danno renale in corso di SARS-CoV-2 non è chiaro. Meccanismi postulati includono (23,24): AKI pre-renale in corso di MODS (soprattutto in pazienti ricoverati in rianimazione e con precedente ridotta riserva funzionale renale), AKI iatrogena da uso

di farmaci nefrotossici, la sindrome da rilascio di citochine (CRS), che potrebbe determinare una nefrite tubulo-interstiziale, e, infine, un danno cellulare diretto del virus a livello tubulare e podocitario.

A favore dell'ipotesi del danno virale diretto e, quindi, della SARS-CoV-2 nephropathy ci sono vari elementi clinici, prima di quelli istopatologici. Cheng et al. (18), in una casistica di 701 pazienti, hanno riportato che, all'ingresso in ospedale, il 44% dei pazienti presentava proteinuria e il 27% microematuria. Lo stesso studio ha riportato una bassa incidenza di AKI intraospedaliero (5%) di questi pazienti, facendo, così, supporre, in assenza di dati istologici, che l'alta percentuale delle anomalie urinarie riscontrate all'ingresso fosse determinata da un danno glomerulare diretto dal virus (18). Hong et al. (25), nel loro intento di identificare e valutare l'incidenza del danno renale precoce in 12 pazienti con SARS-CoV-2, hanno analizzato le urine dei pazienti riscontrando albuminuria nel 42% dei casi, senza significative alterazioni nei valori di azotemia e creatinina plasmatica associate. Il dato, però, più significativo del danno glomerulare era il riscontro di proteinuria non selettiva caratterizzata dalla presenza di IgG e transferrina nelle urine, mentre, a indicare il danno tubulare, c'era il riscontro nelle urine di α 1-microglobulina (25). A differenza degli studi precedenti, l'alta percentuale di microematuria (46%) e di proteinuria (42%) riscontrata nei pazienti con AKI nell'ampia casistica di New York non può essere presa in considerazione per un eventuale danno glomerulare, in quanto gli autori non erano in grado di dire se i pazienti erano portatori di catetere vescicale al momento della raccolta dell'esame urine (20). Inoltre, oltre alle anomalie urinarie riscontrate in molti pazienti nella fase precoce della malattia, il riscontro di particelle virali (26) e, ancora, di RNA virale (27) nelle urine di alcuni pazienti è un indicatore indiretto di SARS-CoV-2 nephropathy.

Fisiopatologia dell'organotropismo renale

Il SARS-CoV-2, così come il SARS-CoV, entra nelle cellule del nostro organismo attraverso il legame della sua proteina spike e del recettore cellulare angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (28). Il recettore ACE2 non è espresso soltanto sulla membrana cellulare dei pneumociti di tipo 2, ma è quasi ubiquitario, essendo stato isolato sulla mucosa orale e nasale, nel nasofaringe, nell'intero tratto gastrointestinale e in linfonodi, timo, midollo osseo, milza, fegato, reni, cervello, vasi e cuore (29,30). In particolare, l'espressione dell'ACE2 a livello renale risulta essere maggiore che a livello polmonare (31,32). L'ACE2 è espresso principalmente in sede apicale delle cellule tubulari prossimali e, in minor misura, sulla superficie dei podociti (32).

Si ipotizza che la maggiore tendenza del SARS-CoV-2 a causare una grave infezione a livello bronchiolo-alveolare, rispetto ad altri organi e apparati, sia dovuta al fatto che l'infettività cellulare non dipende soltanto dall'espressione cellulare

dell'ACE2. L'ingresso del SARS-CoV-2 nella cellula attraverso il recettore ACE2 è "aiutato" da alcune proteasi situate sulla superficie cellulare, con probabile maggiore espressione a livello alveolare, mentre altre proteasi facilitano la diffusione del virus una volta che questo è penetrato all'interno della cellula. In particolare, la transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), membro della sottofamiglia Hepsin-TMPRSS, è un enzima proteolitico transmembrana, che, anche se stechiometricamente separato, strutturalmente e funzionalmente fa parte del recettore ACE2. La TMPRSS2 si lega con la sub-unità S1 della proteina spike virale e la distacca dalla sub-unità S2. Tale attività enzimatica aumenta di quasi 100 volte l'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2, in quanto, a distacco avvenuto, l'unità S2 virale si fonde con la cellula e, attraverso tale unità, avviene il trasferimento del contenuto virale nel citoplasma (33-35).

La TMPRSS2 nel rene è maggiormente espressa a livello delle cellule tubulari distali che nelle cellule tubulari prossimali (36-38). Resta, comunque, da determinare se altre TMPRSS, come le TMPRSS4, 5 e 9, situate a livello delle cellule tubulari prossimali possano mediare l'ingresso cellulare del SARS-CoV-2.

Le cellule glomerulari endoteliali, che rappresentano la prima linea di difesa, possono essere direttamente infettate dal SARS-CoV-2, come, peraltro, è stato dimostrato con l'aiuto della microscopia elettronica in un paziente trapiantato di rene (39). Successivamente, il virus potrebbe invadere i podociti; particelle virali sono state identificate nel citoplasma podocitario (40,41) e, infine, passando nello spazio di Bowman, arrivano a infettare le cellule tubulari prossimali e distali, come dimostrato dalla presenza di particelle virali anche a livello citoplasmatico di cellule tubulari prossimali (41,42).

La diversa incidenza di AKI osservata tra pazienti asiatici e pazienti di origine occidentale potrebbe essere spiegata da una maggiore espressione di ACE2 e proteasi della famiglia TMPRSS a livello renale di soggetti con origine occidentale, come è stato dimostrato in un recente studio di analisi trascrittomiche di 15 campioni di rene umano sano (43).

Istopatologia renale e SARS-CoV-2 nephropathy

I primi dati di istopatologia renale provengono da 26 autopsie di pazienti infetti da SARS-CoV-2 (41). Alla microscopia ottica, tutti i campioni analizzati presentavano necrosi tubulare acuta (ATN) prossimale di vario grado, caratterizzata da perdita dell'orletto a spazzola e da degenerazione vacuolare. Occasionali granuli di emosiderina nelle cellule tubulari erano osservati in 4 pazienti, con presenza di microematuria e quadro clinico di rhabdmiolisi. L'interstizio era indenne da infiltrazione cellulare. I glomeruli presentavano varie alterazioni caratterizzate da segni di nefropatia diabetica in 2 pazienti diabetici e dalla presenza di glomeruli ischemici in 11 pazienti ipertesi. I capillari glomerulari e peritubulari si mostravano ostruiti da aggregati di eritrociti in assenza di

piastrine o trombi di fibrina nel loro lume. Alla microscopia elettronica, erano presenti particelle virali nel citoplasma delle cellule tubulari prossimali e dei podociti, mentre erano meno evidenti a livello delle cellule tubulari distali. Sempre con la microscopia elettronica, nei punti dove erano presenti particelle virali citoplasmatiche, era possibile osservare una segmentaria fusione dei pedicelli podocitari e una vacuolizzazione e un distacco occasionali dei podociti dalla membrana glomerulare. Le particelle virali a livello tubulare erano identificate anche con l'immunofluorescenza indiretta utilizzando anticorpi diretti contro nucleoproteine comuni tra i betacoronavirus, mentre, con l'immunoistochimica, l'espressione di ACE2 si mostrava upregolata, in particolar modo nelle sedi con severa ATN. Nel loro insieme, queste osservazioni dimostrano che, in parte, il quadro di ATN e la presenza di proteinuria di nuovo riscontro possono essere causati da un danno virale diretto.

Diao et al. (44), in modo analogo, analizzando post-mortem 6 campioni di tessuto renale, hanno trovato segni di ATN di vario grado in tutti i campioni. A differenza, però, con le osservazioni di Su et al. (41), a livello tubulo-interstiziale erano presenti infiltrati cellulari in 5 dei 6 campioni analizzati, con 2 di questi di grado severo. All'immunoistochimica, nella grande maggioranza queste cellule erano dei macrofagi CD68⁺, mentre linfociti CD8⁺ erano presenti in grado moderato. Invece, la presenza di linfociti CD4⁺ e di natural killer CD56⁺ era scarsa. L'effetto citopatico diretto del SARS-CoV-2 è stato osservato in 3 campioni in presenza di sincizi cellulari. Alla microscopia ottica, i glomeruli non presentavano significative alterazioni, a parte segni di glomerulosclerosi focale segmentaria con immunofluorescenza negativa per depositi di immunoglobuline in 3 pazienti ipertesi. L'indagine di immunoistochimica ha rilevato, inoltre, l'espressione di antigeni del nucleocapside virale limitata a livello citoplasmatico delle cellule tubulari, in tutti i campioni analizzati. Alcune delle cellule tubulari, positive per l'espressione di antigeni del nucleocapside virale, avevano anche perso il loro contatto con l'epitelio tubulare. Infine, con l'immunoistochimica è stato possibile evidenziare la presenza di un altro importante "attore" corresponsabile del danno renale, in quanto l'attivazione della cascata complementare a livello locale è stata rilevata da una forte positività per il membrane-attack complex (MAC; C5b-9) a livello tubulare di tutti i campioni, mentre una blanda positività è stata riscontrata a livello glomerulare in solo 2 casi. Un limite del lavoro di Diao et al. (44) è stato l'assenza di indagini ultrastrutturali. L'importanza della cascata complementare nella patogenesi sistemica del SARS-CoV-2 viene riportata in una review da Noris et al. (45), mentre Jhaveri et al. (46) hanno descritto il primo caso di sindrome uremico emolitica complemento mediata con diffusa necrosi corticale. Il giorno dopo l'esecuzione della biopsia renale è stata effettuata una singola dose di eculizumab (900 mg) e il paziente è deceduto 2 giorni dopo in corso di insufficienza multiorgano (46).

Oltre al danno infiammatorio sistemico a carico dei vasi, determinato dal rilascio di citochine e dall'attivazione della cascata complementare, le cellule endoteliali rappresentano un target preferenziale del SARS-CoV-2. Varga et al. (39) hanno per primi dimostrato, con un'indagine ultrastrutturale, la presenza di inclusioni virali anche in cellule dell'endotelio glomerulare, oltre ai casi già descritti a carico delle cellule tubulari e nei podociti.

In letteratura, per il momento, sono stati descritti 3 case report (40,47,48) di pazienti di origine africana (2 maschi e 1 femmina) con AKI, proteinuria nefrosica e quadro istopatologico di collapsing glomerulopathy. Due dei pazienti erano portatori dell'allele G1 del gene APOL1 (47,48), cosa che non si può escludere anche per il terzo paziente, il quale non ha effettuato l'indagine genetica (40). Notoriamente, pazienti portatori degli alleli G1 e G2 del gene APOL1, nella loro grande maggioranza di discendenza africana subsahariana, sono suscettibili di CKD e glomerulopatie, come la glomerulosclerosi focale segmentaria (FSGS) e l'HIV-associated nephropathy, in modo tale che, negli ultimi anni, è diffusamente utilizzato il termine di APOL1-associated nephropathy (49). La descrizione di casi di collapsing glomerulopathy in pazienti con SARS-CoV-2 di origine africana e portatori del allele G1 del gene APOL1 potrebbe, quindi, spiegare perché la discendenza africana rappresenti uno dei fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di AKI.

Infine, oltre alle caratteristiche istopatologiche renali appena descritte, la dimostrazione più convincente del tropismo renale del SARS-CoV-2 viene da Puelles et al. (16), che hanno per primi quantificato direttamente la carica virale in campioni tissutali di vari organi provenienti da pazienti deceduti. Le cariche virali più alte erano provenienti da campioni del tratto respiratorio, mentre valori più bassi erano riscontrati a rene, fegato, cuore e cervello (16). In particolare, 3 dei 6 campioni di tessuto renale analizzati hanno mostrato la presenza di carica virale in tutti i compartimenti anatomici, ma il target preferenziale del virus era rappresentato dalle cellule glomerulari.

Conclusioni

Il danno renale in corso di infezione da SARS-CoV-2 è multifattoriale. Lo stato emodinamico precario e l'età avanzata di molti pazienti con AKI, insieme allo stato infiammatorio sistemico come risposta organica all'infezione virale, rappresentano le cause principali dell'interessamento renale. Dall'altra parte, però, dobbiamo sottolineare il preferenziale organotropismo che mostra il virus nei confronti del rene. Il riscontro di RNA virale nelle urine e, soprattutto, in campioni di tessuto renale provenienti da pazienti deceduti è la prova certa del tropismo renale, ma non dimostra il suo effetto citopatico diretto per poter parlare di SARS-CoV-2 nephropathy. Segni indiretti di danno citopatico renale rappresentano le anomalie urinarie, proteinuria e microematuria, nelle fasi precoci della malattia e il riscontro di particelle virali a livello

citoplasmatico di cellule tubulari prossimali, cellule endoteliali glomerulari e podociti. Segni diretti di danno citopatico e, quindi, di SARS-CoV-2 nephropathy presentano, invece, le alterazioni morfologiche riscontrate in cellule renali con inclusioni virali, e queste sono la degenerazione vacuolare, la presenza di sincizi cellulari, la fusione dei pedicelli podocitari e, infine, la presenza di cellule tubulari e di podociti distaccati dalle loro membrane di sostegno. La presenza di quadri istopatologici di collapsing glomerulopathy in pazienti con discendenza africana subsahariana portatori del allele G1 del gene APOL1 ci permette, inoltre, di utilizzare il termine di APOL1-SARS-CoV-2-associated nephropathy.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news, World Health Organization, 5 January 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. Accessed April 27, 2020.
2. L'Organizzazione Mondiale della Sanità dichiara il coronavirus pandemia. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4209>. Accessed April 27, 2020.
3. Covid-19 – Situazione nel mondo. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>. Accessed June 11, 2020.
4. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018; 100:163-88.
5. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence, published online ahead of print, 2020 Feb 25. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25722.
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
7. Miller R, Englund K. Transmission and risk factors of COVID-19, published online ahead of print, 2020 May 14. *Cleve Clin J Med.* 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc029.
8. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens, published online ahead of print, 2020 Mar 11. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
9. Vischini G, D'Alonzo S, Grandaliano G, et al. SARS-CoV-2 in the peritoneal waste in a patient treated with peritoneal dialysis, published online ahead of print, 2020 May 12. *Kidney Int.* 2020;S0085-2538(20):30531-7.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak

- in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention, published online ahead of print, 2020 Feb 24. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, published online ahead of print, 2020 Feb 7. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
 14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 15. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-4.
 16. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2, published online ahead of print, 2020 May 13. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2011400. doi:10.1056/NEJMc2011400.
 17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
 18. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
 19. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. medRxiv 2020.02.08.20021212. Accessed March 2, 2020.
 20. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19, published online ahead of print, 2020 May 16. *Kidney Int*. 2020;S0085-2538(20)30532-9.
 21. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
 22. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9.
 23. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-8.
 24. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology, published online ahead of print, 2020 May 4. *J Am Soc Nephrol*. 2020;ASN.2020040419.
 25. Hong Xw, Chi Zp, Liu Gy, et al. Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.20032599. Accessed May 25, 2020.
 26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
 27. Gross O, Moerer O, Weber M, et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet*. 2020;395(10236):e87-8.
 28. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20.
 29. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
 30. Guo L, Yu K, Li D, et al. Potential Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19. Preprints 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0308.v1.
 31. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyloligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension*. 2020;75(1):173-82.
 32. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067-75.
 33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
 34. Matsuyama S, Ujike M, Morikawa S, et al. Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(35):12543-7.
 35. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol*. 2011;85(2):873-82.
 36. Wu H, Uchimura K, Donnelly EL, et al. Comparative Analysis and Refinement of Human PSC-Derived Kidney Organoid Differentiation with Single-Cell Transcriptomics. *Cell Stem Cell*. 2018;23(6):869-81.e8.
 37. Wilson PC, Wu H, Kirita Y, et al. The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(39):19619-25.
 38. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6.
 39. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
 40. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient, published online ahead of print, 2020 Apr 15. *Kidney Int*. 2020;S0085-2538(20)30395-1.
 41. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98:219-27.
 42. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2, published online ahead of print, 2020 May 5. *J Am Soc Nephrol*. 2020;ASN.2020040432.
 43. Pan XW, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis, published online ahead of print, 2020 Mar 31. *Intensive Care Med*. 2020;1-3.
 44. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. medRxiv 2020.03.04.20031120. Accessed April 25, 2020.
 45. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact, published online ahead of print, 2020 May 24. *Kidney Int*. 2020;S0085-2538(20):30556-1.
 46. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.025>.
 47. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), published online ahead of print, 2020 Apr 9. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):935-9.
 48. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection, published online ahead of print, 2020 Apr 28. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):940-5.
 49. Freedman BI, Limou S, Ma L, Kopp JB. APOL1-Associated Nephropathy: A Key Contributor to Racial Disparities in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5 Suppl. 1):S8-16.

Emodialisi e sostenibilità ambientale

Elena Mancini

U.O. Nefrologia Dialisi Ipertensione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola, Bologna - Italia

Hemodialysis and environmental sustainability

The healthcare system is a great producer of greenhouse gases, and user of natural resources as well. Any dialysis-related activity, from procurement of materials to organization of patients' transport, from administration of dialysis therapy itself to inevitable production of large amounts of waste, makes dialysis one of the health activities using most natural resources, indirectly producing greenhouse emissions.

Water consumption is, inevitably, the factor with the highest environmental impact. We, the nephrologists, are generally not well informed on the topic, and few of us know the actual water requirement per single dialysis treatment. Particularly, little is known about the large volume of water wasted with reverse osmosis: despite the industry's efforts to reutilize wasted water, currently some 30% of the water used by reverse osmosis is still lost. However, in some countries modified water systems already exist, recovering and reusing water lost for different purposes, such as cleaning, steam production and gardening.

The power requirement, waste production and even the design of dialysis centers are further issues in the dialysis-ecocompatibility relationship. Awareness of these issues is surely the first step. It is now vital that we keep ourselves informed and updated, and raise these issues in our dialysis centers. English and Australian experience will hopefully pave the way for certain small, already feasible acts. In the future, the immediate future, the design of dialysis centers and especially of water treatment systems is bound to undergo huge changes if we are to reduce the negative impact on the environment.

Keywords: Dialysis, Ecocompatibility, Environment, Sustainability

Introduzione

“Carbon footprint”, letteralmente “impronta di carbonio”, è una sorta di indice surrogato per quantificare le emissioni di anidride carbonica nell'aria, coinvolta nella produzione dei gas serra, a cui si attribuisce il fenomeno dell'aumento della temperatura media globale. La mente va subito ai tanti servizi, articoli, approfondimenti, che tutti sentiamo e leggiamo, sull'argomento dei cambiamenti climatici, che sono stati considerati la più grande sfida alla salute globale del 21° secolo.

Does this matter with nephrology, with dialysis? Yes, a lot.

Received: May 19, 2020

Accepted: June 10, 2020

Published online: July 17, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Elena Mancini

U.O. Nefrologia Dialisi Ipertensione

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola

Via P. Palagi 9

40138 Bologna - Italia

elena.mancini@aosp.bo.it

I sistemi sanitari contribuiscono in modo pesante all'emissione di gas serra e al consumo di risorse naturali. Chi si è dedicato a queste analisi ha ricavato che il programma di dialisi cronica è, in termini di consumo di risorse e di generazione di rifiuti, al primo posto nella produzione annuale di gas fra le attività sanitarie. Uno studio australiano ha dimostrato già anni fa che il footprint annuale di un paziente in emodialisi cronica in un centro satellite australiano era pari a 10,2 t CO₂-eq (tonnellate equivalenti di CO₂), pari a oltre la metà della produzione annuale per singolo cittadino di CO₂, stimata a 18,8 t CO₂-eq. Sempre in Australia, è stato calcolato che un centro dialisi periferico in Geelong contribuiva alla produzione di gas serra in maniera equivalente alla metà dell'emissione di gas serra creata da una città media australiana (1-4).

Questi esempi provano inequivocabilmente che, anche nel mondo della dialisi, bisogna cominciare a pensare in termini di “sostenibilità”. La British Renal Society e la British Renal Association hanno introdotto la sostenibilità come settima dimensione della qualità dell'assistenza, insieme a sicurezza, tempestività, efficacia, efficienza, equità e percezione del paziente (5). In generale, una **medicina sostenibile** è quella che va incontro ai bisogni attuali delle persone, senza, però, compromettere le possibilità delle future generazioni di poter assicurare i loro bisogni, quindi implica l'impegno a non deprecare

le risorse naturali e a mantenere un equilibrio ecologico. Per questi obiettivi, bisogna pensare a come ridurre l'emissione diretta e indiretta di gas serra da parte del mondo della dialisi e, più in generale, a come ridurre il consumo delle risorse naturali.

Emodialisi e impatto ambientale

Sono vari i motivi di spesa, generatori, inevitabilmente, di "inquinamento" o di consumo di risorse naturali da parte di un centro dialisi: consumo di acqua ovviamente al primo posto, consumo di energia elettrica, approvvigionamento di materiali, produzione e gestione dei rifiuti, le modalità di costruzione stesse.

L'**acqua** è il più facile esempio di **risorsa naturale finita**, come le foreste, le risorse minerarie, la terra, i gas naturali. Quanti di noi guardano, ogni tanto, il contatore presente nei locali sede dell'impianto dell'acqua per vedere il consumo giornaliero di acqua? Un centro dialisi come il nostro, dove si eseguono circa 50 dialisi al giorno, consuma ogni giorno 21 m³ di acqua, cioè 21.000 litri. Di questi, circa 8 m³ sono utilizzati per il pre-trattamento e 13 m³ vanno al circuito e alle macchine. Ma, inevitabilmente, una parte considerevole di acqua viene persa. Questo nonostante l'industria abbia già da tempo instaurato dei meccanismi di recupero dell'acqua inutilizzata nello stesso impianto (cosiddetto permeato):

- 1) un sistema di ricircolo interno, per cui il permeato non utilizzato viene recuperato e rientra nell'osmosi;
- 2) un meccanismo a valvola presente sullo scarico, con apertura periodica, che regola proporzionalmente il volume di scarico in base al reale consumo dei monitor.

Malgrado ciò, **il 30% circa dell'acqua consumata per la reverse osmosis viene persa, sprecata.**

Ma non basta. Solitamente, pensiamo al consumo di acqua da parte di una macchina in termini di acqua per il dializzato e per l'infusato, ma a questi vanno aggiunti quei volumi di acqua che servono al lavaggio iniziale, al risciacquo e ai lavaggi nei tempi di inattività, che costituiscono quote di cui non si ha percezione immediata. Così, **un solo trattamento di HDF**, per esempio, ha un consumo totale di acqua che arriva a **circa 300 litri**, di cui circa 80 sono rappresentati dall'acqua rigettata dall'osmosi.

In realtà, l'acqua rigettata dall'osmosi inversa è acqua filtrata e addolcita e, in alcuni centri, raggiunge caratteristiche biochimiche compatibili con i parametri che definiscono l'acqua potabile secondo le diverse disposizioni regionali e comunali locali. In effetti, il pre-trattamento agisce sull'acqua di rete (quella che ognuno di noi usa e beve regolarmente) e consiste in micro-filtrazione e addolcimento, che rimuovono clorammine, benzene, solventi e molti altri composti, oltre al micro-particolato in sospensione. L'acqua che esce da questo processo viene, poi, presentata alle membrane dell'osmosi inversa per la filtrazione finale. Ne deriva un'acqua che, dal

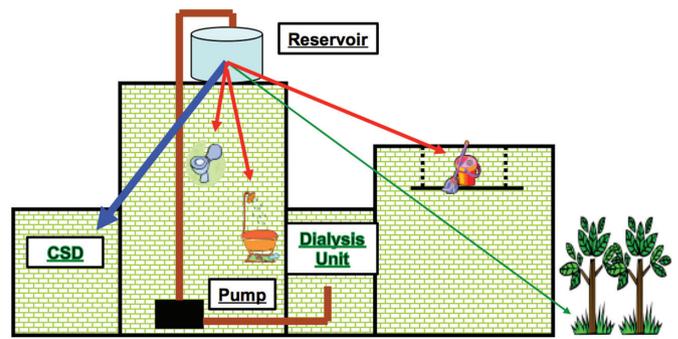


Fig. 1 - Impianto di riutilizzo dell'acqua rigettata dall'osmosi inversa. L'acqua recuperata viene pompata in una postazione alta (ultimo piano) e, da qui, per caduta, viene, poi, inviata ai diversi utilizzi prescelti: per la produzione di vapore, per le toilette, per le pulizie, per il giardino (riprodotta con autorizzazione da <https://www.greendialysis.org/healthcare-professionals-and-health-authorities/water>).

punto di vista chimico-fisico, è molto meglio dell'iniziale acqua di rubinetto!

È, quindi, intuitivo pensare che, in un'ottica di risparmio della principale risorsa naturale, l'acqua appunto, si debba arrivare al **riutilizzo dell'acqua persa**. Ancora e sempre gli australiani hanno realizzato impianti di recupero dell'acqua non utilizzata che viene riutilizzata per le pulizie, per le toilette, per innaffiare le piante esterne, per la produzione di vapore a scopo pulente (4) (Fig. 1).

Altri grandi capitoli in tema di dialisi sostenibile sono quelli della **produzione di rifiuti** (6), che, escludendo quelli di origine biologica, sono spesso carta e materiale plastico di vario tipo. Il materiale potenzialmente infetto (il filtro, i circuiti, le siringhe usate...) è il solo a essere separato in contenitori dedicati e ammonta, secondo quanto riportato in letteratura, a 0,5-7 Kg per dialisi, sia negli USA che in Europa! Tutto il resto viene mischiato, pur essendo largamente costituito da piccoli pezzi di carta, piccoli imballaggi, confezioni plastiche..., e tutto ciò potrebbe/dovrebbe essere raccolto in contenitori dedicati, smistato e trattato nei modi più appropriati (inclusa la sterilizzazione) e, se possibile, riciclato. Le normative in essere al momento governano questi processi, sicuramente complessi, in modo, forse, non sufficientemente differenziato.

Gli **imballaggi** plastici sono un altro enorme problema, sia per il consumo di plastica che per i problemi di occupazione di spazio, per lo stoccaggio e per il trasporto. Sicuramente, il passaggio dalle taniche rigide alle sacche collapsabili ha rappresentato un grande vantaggio, perché, a parità di volume di liquido contenuto, l'uso delle sacche consente un risparmio di circa il 30% in peso e dell'80% in volume, con intuibili conseguenze sui **trasporti**, cosa che, in fondo a tutto, ha un impatto sul famoso carbonprint dialisi-relato.

Possiamo cominciare a fare qualcosa?

Le **opportunità**, per un centro dialisi, di migliorare la sostenibilità ambientale sarebbero tantissime e, per capire

Tabella I - Opportunità per un centro dialisi di migliorare la sostenibilità ambientale (tradotta e abbreviata da Barraclough KA, *Nephrology* 2019)

Illuminazione	Conversione a lampade a basso consumo energetico; sensori di movimento; spegnere le luci, se inutilizzate
Strumentazioni elettroniche	Autoconfigurazione per la modalità di ibernazione o stand-by, spegnimento, se inutilizzate
Riscaldamento e raffreddamento	Uso dei termostati; spegnimento, se non necessari
Energia	Considerare l'impiego di energie rinnovabili
Acqua	Recupero e riuso dell'acqua rigettata dall'osmosi inversa
Rifiuti	Differenziazione dei materiali di rifiuto; formazione dello staff sulla gestione dei rifiuti; audit periodici; concordare con i fornitori il ritiro degli imballaggi; considerare il riciclo del PVC
Approvvigionamento	Concordare con i fornitori il ritiro degli imballaggi
Carta	Minimizzare stampe e fotocopie; stampare su 2 lati; riciclare la carta
Trasporti	Promuovere il trasporto attivo di pazienti e staff; trasporti condivisi
Preparazione ai cambiamenti climatici	Formare staff e pazienti alle possibili emergenze ambientali; elaborare una strategia per le emergenze
Piani e iniziative sul tema ambientale	Definire un Gruppo Green locale; includere la formazione alla sostenibilità ambientale nei meeting periodici; fornire incentivi allo sviluppo e all'implementazione di azioni di miglioramento

quanto diverso sia l'approccio al problema da parte di chi ha già adottato questo obiettivo nella propria filosofia, può essere utile leggere la Tabella I tradotta da un lavoro di Barraclough KA (4), che non si fa scrupolo di ricordare, per esempio, di spegnere i computer, le luci e anche il riscaldamento, quando non utilizzati!

Nello stesso lavoro (4) vengono riportati i risultati di una survey condotta nella regione Vittoria del Sud-Est australiano, a cui hanno risposto 71/83 centri dialisi, per un totale di 628/660 posti dialisi. Risultava che ben il 25% dei centri era già dotato di un impianto di riciclo dell'acqua dell'osmosi inversa, che, in oltre il 40% dei centri, il personale riceve una formazione ad hoc sulla gestione dei rifiuti, che, in un terzo dei centri, si eseguono audit formali sullo stesso problema e che la sostenibilità ambientale è un parametro considerato al momento della selezione degli acquisti da effettuare.

Su questo ultimo aspetto, anche in Europa e anche in Italia si sono fatti alcuni piccoli passi avanti, avendo introdotto, nei capitolati di gara per il materiale dialitico, alcuni parametri finalizzati al principio della sostenibilità ambientale. Nella gara Consip 2016 si richiedeva di dimostrare l'**ecocompatibilità di filtri e concentrati**, con particolare riferimento al peso, ai materiali utilizzati e alle modalità di smaltimento. Nella gara Consip 2019, è stato introdotto il paragrafo "**Criteri ambientali**", identificati con la possibilità di risparmio di consumo di acqua da parte delle macchine. In una gara danese per la CRRT si richiedeva di descrivere il packaging dei prodotti in base a quanto richiesto dalla Comunità Europea, e lo stesso per le modalità di smaltimento.

Progetti possibili

Se siamo convinti tutti, e credo che lo siamo, che di queste grandi problematiche dobbiamo cominciare a interessarci,

facendo anche qualche passo propositivo concreto, occorre procedere per passi successivi.

- Il primo passo è rappresentato sicuramente dalla **presa di coscienza** e dallo sviluppo di una piena consapevolezza dei vari aspetti della dialisi su cui lavorare. Per questo occorre documentarsi. Nella letteratura, i lavori in merito stanno crescendo, la sitografia è molto ricca e anche le industrie della dialisi hanno spesso, nel loro sito, spazi destinati all'ecocompatibilità della dialisi. Sicuramente, la conoscenza del consumo dell'acqua e il problema dei rifiuti sono i due punti da cui partire.
- L'argomento dell'ecosostenibilità potrebbe essere incluso nei **meeting periodici di reparto**, a fini di diffusione di conoscenze e di valutazione di progetti migliorativi e a scopo di audit.
- Molto utile sarebbe, come suggerito dagli inglesi e dagli australiani (2,4), la costituzione, all'interno di ciascun centro dialisi, di un **gruppo green**, a composizione mista, che si formi, per esempio, sulla gestione dei rifiuti, che si interfacci con le figure preposte all'argomento in Direzione e che, poi, si incarichi di diffondere le conoscenze a tutti i medici e infermieri. Si potrebbero proporre dei progetti di miglioramento e si potrebbero chiedere degli incentivi per le figure identificate come responsabili.
- Si potrebbero eseguire, poi, degli **audit periodici** su temi identificati come meritevoli, di facile comprensione da parte di tutti e con possibilità di semplici azioni concrete al riguardo (per esempio, limitare l'uso della carta a scopo di scrittura o di fotocopie o di stampe varie, promuovere l'utilizzo di carta riciclata, limitare l'uso della luce o del riscaldamento in ambienti non utilizzati costantemente).

Innovazioni tecnologiche

La **modifica strutturale** degli impianti di trattamento e distribuzione dell'acqua per dialisi al fine di recuperare e, successivamente, riciclare l'acqua rigettata dell'osmosi è complessa e richiede investimenti che non avrebbero il tempo utile per essere ammortizzati. Viceversa, per i centri che devono essere costruiti o per i centri che devono rinnovare l'impianto idrico, si dovrebbe cominciare a considerare la **costruzione di sistemi di recupero dell'acqua**. Ovviamente, questo prevede che vengano sensibilizzate da molto tempo prima la Direzione del proprio ospedale e l'Ingegneria Clinica, fornendo spiegazioni che giustifichino l'inevitabile aumento di spesa costruttiva. Il riciclo dell'acqua per altri scopi può parzialmente compensare la maggiore spesa.

Un'innovazione più fattibile, che va verso il principio di una dialisi sostenibile, è sicuramente il **sistema centralizzato di distribuzione del concentrato**. In altre parole, il concentrato acido è presente solo nella centrale, all'interno di un grande contenitore, e da qui viene inviato, con tubature dedicate, a tutte le postazioni dialitiche, dove, poi, verrà miscelato con il bicarbonato. In Italia, già parecchi centri dialisi hanno adottato questo tipo di soluzione. Un'alternativa ulteriore è la preparazione centralizzata di un bagno dialisi già completo, che viene erogato in quanto tale alle macchine (7).

I vantaggi diretti e indiretti sono molti:

- Riduzione del tempo di preparazione della macchina
- Riduzione della plastica e del materiale di rifiuto
- Nessuno spreco delle soluzioni concentrate
- Riduzione degli spazi necessari allo stoccaggio
- Riduzione del carico di lavoro (sollevamento) per il personale
- Riduzione del trasporto merci (riduzione emissioni)

Ci sono, però, anche dei limiti. Uno è la difficoltà di individualizzare la composizione del bagno dialisi, soprattutto in termini di composizione elettrolitica. Un altro è, per la distribuzione centralizzata del bagno dialisi, il rischio di contaminazione microbiologica legato al bicarbonato; rischio non presente, invece, nel caso di distribuzione centralizzata del solo concentrato acido, proprio per il pH estremamente basso della soluzione.

E, infine, non possiamo non citare l'ipotesi di ritornare alle **resine**, già usate decenni fa, con parecchi problemi che le portarono in disuso e che le più recenti tecnologie potrebbero, invece, superare. I sorbenti verrebbero impiegati **per rigenerare parte del dialisato esausto**, garantendo, così, un notevole risparmio di acqua. Sistemi di questo genere potrebbero risultare di grande ausilio nelle aree geografiche aride del continente o in zone rurali o remote.

Conclusione

Il tempo per un ripensamento radicale della modalità di erogazione della terapia dialitica in funzione del rispetto

dell'ambiente è sicuramente già arrivato (8). Anche ERA-EDTA, negli ultimi anni, ha dato avvio a un ampio numero di iniziative finalizzate a "rendere verde" il settore sanitario renale in ambito UE (9).

Prima di pensare a grandi innovazioni tecnologiche, noi tutti dobbiamo scrollarci di dosso abitudini inveterate e rivedere criticamente le nostre attività sul lavoro con un'ottica "green". Un piano strutturato per il semplice risparmio della carta e il suo riutilizzo prima di essere gettata negli appositi spazi o il controllo nell'utilizzo dell'illuminazione ambientale anche sul posto di lavoro potrebbero essere dei semplicissimi punti di partenza. Le esperienze consolidate di altri centri possono servire da guida per gli ulteriori passi.

La costruzione dei nuovi centri dialisi non può più prescindere da quanto è già stato realizzato altrove, sia in termini strutturali che di consumi energetici. Una nuova gestione dell'acqua per dialisi diventa un capitolo obbligatorio nei piani di ogni nuova progettazione.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
progettazione.

Bibliografia

1. Sustainability Series: Snapshot of Kidney Care. Examining the environmental impact of kidney care. <https://sustainable-healthcare.org.uk/blog/sustainability-series-snapshot-kidney-care>.
2. Connor A, Lillywhite R, Cooke MW. The Carbon Footprint of a Renal Service in the United Kingdom. *QJM*. 2010;103:965-975.
3. Lim AEK, Perkins A, Agar JWM. The carbon footprint of an Australian satellite hemodialysis unit. *Aust Health Rev*. 2013; 37(3):369-74. doi: 10.1071/AH13022.
4. Barraclough KA, Gleeson A, Holt SG, Agar JWM. Green dialysis survey: establishing baseline for environmental sustainability across dialysis facilities in Victoria, Australia. *Nephrology*. 2019;24:88-93.
5. Sustainability the seventh dimension of quality. Working for Better Kidney Care. <http://renaltsar.blogspot.com/2010/05/sustainability-seventh-dimension-of.html>.
6. Piccoli GB, Nazha M, Ferraresi M, Vigotti FN, Pereno A, Barbero S. Eco-dialysis: the financial and economical cost of dialysis waste products: is a "cradle to cradle" model feasible for planet-friendly hemodialysis waste management? *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1018-27. doi: 10.1093/ndt/gfv031.
7. Kawanishi H. The central dialysis fluid delivery system (CDDS): is it specialty in Japan? *Ren Replace Ther*. 2016;2:1. <https://doi.org/10.1186/s41100-016-0016-4>.
8. Bendine G, Autin F, Fabre B, et al. Hemodialysis therapy and sustainable growth: a corporate experience in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;1-7. doi: 10.1093/ndt/gfz284.
9. Blankestijn PJ, Arici M, Bruchfeld A, et al. ERA-EDTA invests in transformation to greener health care. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(6):901-3.

COVID-19: update in innovazione, ricerca e sviluppo

Francesco Burrai¹, Luigi Apuzzo², Valentina Micheluzzi³

¹Incaricato Progetti di Ricerca, SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Sassari - Italia

²Cardiologia d'emergenza con UTIC, AORN Caserta - Italia

³Cardiochirurgia, AOU di Sassari, Sassari - Italia

COVID-19: Innovation and research

Following the pandemic state, produced by the infection with the new coronavirus SARS-CoV-2, and the consequent state of health emergency, it is considered scientifically important to propose an update on ongoing clinical pharmacological trials, the most advanced international projects in the innovation sector and the most important statistical mathematical approaches to use a model for predictive purposes. In Italy there are several experimental molecules subjected to rigorous RCT studies approved by AIFA. In the Research & Development sector, the CERN in Geneva with the "CERN against COVID-19 project" represents the most advanced innovation, while in predictive statistical techniques, the mathematical model with wavelet approach allows to predict variables such as the persistence of the virus or to calculate the probability of transmission, strategic information for health planning.

Keywords: COVID-19, Innovation, Pharma, Research, SARS-CoV-2

Introduzione

L'emergenza epidemiologica rappresentata dalla patologia "coronavirus disease 2019", abbreviata con l'acronimo "COVID-19", è causata dal SARS-CoV-2 virus, formalmente conosciuto come 2019-nCoV (1). L'11 marzo 2020 la WHO ha dichiarato COVID-19 una pandemia (2).

Al 2 maggio 2020, la WHO riporta 3.181.642 casi confermati di COVID-19 e 224.301 deceduti a livello mondiale e 207.428 casi confermati con 28.236 deceduti in Italia al 1° maggio (3).

La Global Surveillance for COVID-19 definisce il caso sospetto, il caso probabile e il caso confermato (4). Queste definizioni si basano su informazioni che subiscono un update periodico, mentre i vari paesi potrebbero dover produrre definizioni adattate in base alla situazione epidemiologica nazionale e in base ad altri fattori. La WHO incoraggia, dunque, i vari stati nazionali a pubblicare online le definizioni di

caso sospetto, caso probabile e caso confermato, nonché i loro aggiornamenti, i quali possono impattare sull'interpretazione dei dati di sorveglianza (4) e, dunque, anche sull'interpretazione dei dati provenienti dalla ricerca clinica.

In Italia, il Ministero della Salute, con la Circolare n. 6360 del 27/02/2020 "COVID-19" (5) adotta queste definizioni:

- a) **Caso sospetto.** Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria), che richiede o meno il ricovero ospedaliero e che soddisfi almeno uno dei seguenti criteri epidemiologici (riferiti al periodo di tempo dei 14 giorni prima della comparsa dei segni e dei sintomi):
 - *essere un contatto stretto di un caso confermato o probabile di COVID-19*
 - oppure*
 - *essere stato in zone con presunta trasmissione comunitaria (diffusa o locale).*
- b) **Caso probabile.** Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.
- c) **Caso confermato.** Un caso con una conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Received: May 11, 2020

Accepted: June 25, 2020

Published online: August 1, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo
ATS Sardegna
Sassari - Italia
francesco.burrai@atssardegna.it

La malattia COVID-19 non presenta ancora uno specifico trattamento terapeutico approvato dalla Food and Drug Administration né da altre autorità regolatorie internazionali. In questo momento, è presente un generale livello di incertezza delle evidenze disponibili (6), dunque sono estremamente necessari studi randomizzati controllati (RCT) rigorosi e ben disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza delle molecole sperimentali negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19.

L'altro settore nella lotta contro il COVID-19 è quello della Ricerca & Sviluppo, dove il progetto di collaborazione internazionale del CERN di Ginevra rappresenta, a oggi, il gold standard per l'innovazione.

Infine, proponiamo un interessante approccio matematico statistico, attraverso una modellistica matematica che permette di predire variabili, come, per esempio, la persistenza del virus, o di calcolare "la probabilità" di trasmissione dati, importante per la programmazione sanitaria.

Lo scopo dell'articolo, attraverso l'analisi della letteratura, è quello di mostrare in modo sistematico e completo tutti i principali trial farmacologici in corso, il principale modello matematico di stima di casi di COVID-19 e uno dei principali progetti internazionali di ricerca e innovazione in tema di COVID-19.

Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire: CERN against COVID-19

La task force CERN Against COVID-19 nasce nel marzo 2020 per raccogliere e coordinare idee e contributi provenienti dalla comunità del CERN, formata da oltre 18.000 persone di tutto il mondo impegnate contro la pandemia di COVID-19. L'obiettivo dell'iniziativa CERN against COVID-19 è garantire un'azione efficace e ben coordinata, attingendo alle numerose competenze e tecnologie avanzate del CERN e lavorando a stretto contatto con esperti in sanità, lo sviluppo di farmaci, l'epidemiologia e la risposta alle emergenze, in modo da massimizzare l'impatto dei contributi dati.

Le aree d'azione sono: 1) Applicazioni mediche; 2) Informatica e analisi dei dati.

1) Applicazioni mediche. Molte iniziative sono in corso al CERN e nella più ampia comunità di fisica delle particelle per progettare e produrre forniture e attrezzature mediche. Questi progetti vanno dalla produzione di gel disinfettante allo sviluppo di ventilatori su vasta scala per l'uso ospedaliero. Altre iniziative al CERN sono l'utilizzo di strutture per officine e stampanti 3D per la produzione di dispositivi di protezione individuale, quali maschere, componenti per adattare maschere disponibili in commercio per uso clinico e componenti critici per apparecchiature come i ventilatori. Il team CERN against COVID-19 si è subito attivato con il settore ricerca & sviluppo per la

progettazione e la costruzione di prototipi di nuovi ventilatori Hi-Tech. Questi progetti includono il Mechanical Ventilator Milano, il progetto MVM guidato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) in Italia e che coinvolge fisici di tutto il mondo, il ventilatore della comunità di fisica ad alta energia, High Energy Ventilator (HEV), il cui sviluppo è guidato dalla collaborazione Large Hadron Collider beauty (LHCb), e un altro guidato dal laboratorio Laboratory of Instrumentation and Experimental Particle Physics (LIPP) in Portogallo, come Progetto Open Air. Questi progetti saranno pubblicati utilizzando la Licenza Open Hardware CERN, in modo che possano essere riprodotti ovunque sia necessario e adattati liberamente per conformarsi ai quadri normativi locali.

2) Informatica e analisi dei dati. Il CERN è il centro hub di una vasta risorsa informatica globale, la Worldwide LHC Computing Grid (WLCG) ed è anche sede della collaborazione openlab del CERN con attori chiave nel settore dell'Information Technology. Ciò rappresenta una considerevole potenziale risorsa per combattere la pandemia, con potenziali applicazioni che vanno dal supporto della terapia e della ricerca sui vaccini all'implementazione della piattaforma di condivisione dei dati denominata Zenodo, che è un archivio open access per le pubblicazioni e l'archiviazione dei dati da parte dei ricercatori.

In tutti questi casi, il CERN è in stretto contatto con la comunità medica, attraverso, per esempio, l'accordo di collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Altri modi in cui vengono impiegate le risorse informatiche includono il supporto di un hackathon, che è un evento al quale partecipano, a vario titolo, esperti di diversi settori dell'informatica: sviluppatori di software, programmatori e grafici, e l'impiego di strumenti per l'apprendimento a distanza, come Open Up2U, con la partnership di ricerca e istruzione nazionale europea organizzazione di reti da parte del National Research and Education Network (NREN). Il CERN sta contribuendo con risorse informatiche a un'iniziativa di informatica volontaria che mira a comprendere meglio il virus del COVID-19. L'iniziativa è in corso sulla piattaforma Folding@home, che è un progetto di calcolo distribuito per simulare la dinamica delle molecole proteiche. Come altri virus, il virus responsabile del COVID-19 ha proteine che vengono utilizzate per sopprimere il sistema immunitario degli ospiti, nonché proteine per l'auto-replicazione. Folding@home sta supportando il lavoro per comprendere meglio queste proteine, che è un primo passo fondamentale verso lo sviluppo di nuovi farmaci che potrebbero inibire la loro funzione, arrestando, così, il virus. Mentre esistono molti metodi per determinare le strutture proteiche in laboratorio, questi approcci rivelano la forma in un dato momento. Le simulazioni al computer svolgono, quindi, un ruolo importante nel determinare come la struttura tridimensionale delle proteine possa cambiare nel tempo. Nel caso delle proteine virali,

questo può rivelare nuovi siti in cui i farmaci possono essere utilizzati per attaccare la proteina e interromperne il funzionamento. Il numero di ricercatori in tutto il mondo che hanno contribuito a Folding@home è cresciuto rapidamente nelle ultime settimane. La massima potenza di calcolo collettiva del sistema è, ora, pari a quasi 2,5 exaFLOPS, che è superiore alla potenza di calcolo dei 500 supercomputer al mondo messi insieme. Il CERN sta contribuendo con circa 10.000 core di computer dal suo principale data center. Tuttavia, ciò rappresenta solo circa un terzo delle “unità di lavoro” che il team del CERN ha completato per Folding@home. Il resto proviene dai contributi forniti direttamente dai siti di elaborazione LHCb.

Nella Tabella I sono mostrate le Aree d'azione del progetto “CERN Against COVID-19”

TABELLA I - Aree d'azione del progetto “CERN Against COVID-19”

Area d'azione	Progetto
Applicazioni mediche	Gel disinfettante
Applicazioni mediche	Stampanti 3D per la produzione di dispositivi di protezione individuale, quali maschere e componenti per adattare le maschere disponibili in commercio per uso clinico
Applicazioni mediche	Stampanti 3D per la produzione di componenti critici per ventilatori
Applicazioni mediche	Mechanical Ventilator Milano (MVM)
Applicazioni mediche	High Energy Ventilator (HEV)
Informatica e analisi dei dati	Risorsa informatica globale Worldwide LHC Computing Grid (WLCG)
Informatica e analisi dei dati	Piattaforma di condivisione dei dati Zenodo
Informatica e analisi dei dati	Condivisione dati Hackathon
Informatica e analisi dei dati	Apprendimento a distanza Open Up2U
Informatica e analisi dei dati	Piattaforma di calcolo Folding@home

Ricerca farmacologica

Il primo studio randomizzato su malati COVID-19 nella ricerca farmacologica internazionale è un farmaco antivirale candidato, che è la combinazione degli inibitori delle proteasi nell'HIV lopinavir e ritonavir. Il lopinavir presenta un'azione contro la proteasi 3CL, nonché una modesta attività antivirale contro SARS-CoV-2 (7). La combinazione lopinavir e ritonavir incrementa la biodisponibilità del farmaco e, in questo momento, si sta studiando il loro effetto insieme all'immunomodulatore interferone beta-1b per il trattamento della sindrome respiratoria mediorientale (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) in un trial clinico (ClinicalTrials.gov number, NCT02845843).

Il 18 marzo 2020, The New England Journal of Medicine pubblica il primo RCT al mondo sugli effetti del trattamento con lopinavir–ritonavir nei pazienti con COVID-19 rispetto all'end-point primario il tempo del miglioramento clinico. Cao et al. (8), dal 18 gennaio 2020 al 3 febbraio 2020, al Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province, Cina, hanno condotto uno studio randomizzato controllato, open-label, in 199 pazienti adulti con diagnosi confermata in laboratorio di SARS-CoV-2. Di questi, 99 pazienti sono stati assegnati al gruppo in trattamento con lopinavir–ritonavir (rispettivamente 400 mg e 100 mg) due volte al giorno, oralmente, per 14 giorni, e 100 pazienti sono stati assegnati al gruppo solo in standard care. A causa della necessità urgente di svolgere il trial, non è stato preparato il placebo lopinavir–ritonavir. I risultati hanno mostrato che il trattamento con lopinavir–ritonavir non era associato a differenze significative rispetto allo standard care sull'outcome miglioramento clinico (hazard ratio per il miglioramento clinico 1,24; 95% CI, 0,90-1,72), mentre la mortalità a 28 giorni era simile nel gruppo lopinavir–ritonavir e nel gruppo in solo standard care (19,2% vs 25,0%; differenza, -5,8 punti percentuali; 95% CI, -17,3-5,7). La percentuale di pazienti con RNA virale era simile nei vari time point tra i due gruppi. Anche se il trattamento con lopinavir–ritonavir non ha mostrato benefici nei pazienti adulti con COVID-19, questo trial ha portato informazioni strategiche per stimolare la produzione di nuovi RCT di alta qualità da avviare rapidamente (9).

All'Agenzia Italiana del Farmaco è stato affidato il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19 (10).

In data 2 maggio sono 15 i trial clinici autorizzati dall'AIFA in riferimento ai farmaci tocilizumab, remdesivir, emapalumab, sarilumab, cloroquina/idrossicloroquina, baricitinib, enoxaparina, colchicina, lopinavir con ritonavir e interferone (11).

Nella Tabella II sono mostrati i trial con i relativi outcome, popolazione di studio e tipo di intervento.

Nella Tabella III sono mostrati i trial con i relativi promotore, fase del trial, versione del protocollo e codici di registrazione.

Farmaci per l'utilizzo contro COVID-19

L'AIFA, al 3 maggio 2020, ha autorizzato l'utilizzo di vari farmaci contro COVID-19, l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossicloroquina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche, l'utilizzo del darunavir/cobicistat come inibitore delle proteasi, l'utilizzo di enoxaparina, l'unica eparina a basso peso molecolare (EBPM) ad avere l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici, il già citato lopinavir/ritonavir e l'idrossicloroquina (HCQ), che, insieme alla cloroquina (CQ) (e ai suoi metaboliti attivi), ha dimostrato in vitro o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento)

TABELLA II - Trial con i relativi outcomes, popolazione di studio e tipo di intervento

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Sicurezza - Tasso di letalità a due settimane - Tasso di letalità a un mese 	330 pazienti con polmonite da COVID-19	In entrambi i gruppi di studio (fase 2 e coorte parallela), i partecipanti hanno ricevuto una dose di tocilizumab 8 mg/kg (fino a un massimo di 800 mg per dose). È possibile somministrare una seconda somministrazione (stessa dose) dopo 12 ore, se la funzione respiratoria non si è ripristinata, a discrezione dello sperimentatore	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIVID-19_Protocol_v1.3_18Marzo2020.pdf/6843930d-9f31-185d-9812-29f02ebeb76
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenzione della comparsa dell'aggravamento clinico severo, definito dalla comparsa di uno di tre eventi rilevanti: <ol style="list-style-type: none"> a) aggravamento dell'insufficienza respiratoria con rapporto di PaO₂/FIO₂ < 150 mmHg; b) un passaggio diretto alla terapia intensiva; c) decesso del paziente: <ul style="list-style-type: none"> - efficacia terapeutica - sicurezza - tollerabilità 	126 pazienti (un terzo della casistica prevista, 398), 24 centri da 6 regioni del centro-nord Italia Pazienti >18 aa con polmonite da COVID-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva, con sindrome da distress respiratorio acuto con PaO ₂ /FIO ₂ compresi tra 200 e 300 mm/Hg e presenza di un'esagerata risposta infiammatoria	Il braccio sperimentale riceverà la terapia con tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard. Il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In caso di aggravamento (per un rapporto PaO ₂ /FIO ₂ <150 a una delle misurazioni di EGA programmate o a una misurazione in urgenza, ma, comunque, confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno tocilizumab	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/RCT-TCZ-COVID19_documentsi.zip
A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Tempo di miglioramento clinico - Incidenza della ventilazione meccanica - Giorni senza supporto ventilatorio al giorno 28 - Giorni liberi da insufficienza d'organo al giorno 28 - Incidenza della degenza nell'unità di terapia intensiva (UTI) - Durata della degenza in UTI - Tempo al fallimento del trattamento clinico - Ricovero in UTI - Tasso di mortalità nei giorni 7, 14, 21, 28 e 60 - Tempo alla dimissione dall'ospedale o "pronto per le dimissioni" - Durata della somministrazione di ossigeno supplementare - Sicurezza - Tollerabilità 	330 pazienti, di almeno 18 anni di età con infezione da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS, inclusa una PCR positiva di qualsiasi campione. Al momento dell'arruolamento, i pazienti devono avere un tasso di SpO ₂ ≤ 93% o di PaO ₂ /FIO ₂ < 300 mmHg, nonostante siano sottoposti a SOC, che può includere trattamento antivirale, steroidi a basso dosaggio e cure di supporto	I pazienti assegnati al braccio con TCZ riceveranno un'infusione di TCZ di 8 mg/kg, con una dose massima di 800 mg, mentre i pazienti assegnati al braccio con placebo riceveranno un'infusione di placebo, entrambi in aggiunta a SOC. Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano è possibile somministrare un'infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Tocilizumab_Documentsi.zip

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia terapeutica di 2 regimi di RDV rispetto allo standard di cura – Percentuale di partecipanti dimessi il giorno 14 o prima – Sicurezza – Tollerabilità 	600 pazienti adulti affetti da COVID-19 moderato	<p>Gruppo di trattamento 1: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei giorni 2, 3, 4 e 5</p> <p>Gruppo di trattamento 2: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione per via EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10</p> <p>Gruppo di trattamento 3: prosecuzione della terapia SOC</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5774_documents.zip
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia terapeutica di 2 regimi di RDV – Normalizzazione della temperatura e saturazione di ossigeno fino al giorno 14 – Sicurezza – Tollerabilità 	400 partecipanti affetti da COVID-19 severo	<p>Braccio di trattamento 1: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione endovenosa (EV) di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei giorni 2, 3, 4 e 5</p> <p>Braccio di trattamento 2: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione EV di RDV 200 mg il giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5773_documents.zip
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (antiIFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection	<ul style="list-style-type: none"> – Iperinfiammazione su biomarker CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R e altri specifici biomarker rilevanti per l'iperinfiammazione – Funzionalità polmonare – % pazienti che al giorno 15 non richiedono ventilazione meccanica invasiva o ECMO (successo terapeutico) – Sicurezza – Tollerabilità – Un obiettivo esplorativo di questo studio è la valutazione degli effetti di emapalumab e anakinra 	54 pazienti COVID-19, di età tra i 30 e gli 80 aa, con distress respiratorio e iperinfiammazione	<p>Emapalumab EV per 5 dosi (6 mg/kg al giorno 1, 3 mg/kg ai giorni 4, 7, 10 e 13) + SOC metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare</p> <p>Anakinra EV per 15 giorni (400 mg/die suddivisi in 4 dosi somministrate a distanza di 6 ore tra di loro) + SOC + metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare</p> <p>Gruppo di controllo: SOC + metilprednisolone 20 mg TID dal giorno 1 a scalare</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-101_documents.zip

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Pilot study on the use of sarilumab in patients with COVID-19 infection (COVID-SARI)	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia clinica - Percentuale di pazienti che mostrano un miglioramento della funzione respiratoria, descritto come una riduzione $\geq 30\%$ dell'ossigeno richiesto rispetto al basale 	<p>40 pazienti adulti, per un periodo di circa 6 settimane, ricoverati nell'Unità interdipartimentale di malattie infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco e con età ≥ 18 anni e < 85 anni. Documentata (radiografia del torace o TC) polmonite interstiziale grave (BCRSS ≥ 3 e < 4) con insufficienza respiratoria (che richiede ossigeno supplementare) con test di tampone COVID-19 positivo, necessità di una ventilazione con maschera Venturi $> 31\%$ (6 L/min), livelli aumentati di D-dimero (> 1500 ng/mL) o D-dimero che aumenta progressivamente (oltre 3 misurazioni consecutive) e raggiunge ≥ 1000 ng/mL</p>	<p>I primi 5 pazienti saranno trattati con un dosaggio di 200 mg di sarilumab EV come prima dose, seguito da una rivalutazione clinica dopo 12 ore e, in caso di assenza di eventi avversi importanti e di mancanza di miglioramento della funzione respiratoria e/o di persistenza della febbre e di marcatori infiammatori persistentemente elevati, si somministrano nuovamente ulteriori 200 mg di sarilumab.</p> <p>Se non viene rilevato un netto miglioramento (come definito nell'obiettivo primario) in $> 50\%$ dei cinque pazienti inizialmente trattati dopo 96 ore dall'ultima somministrazione, il dosaggio sarà aumentato a sarilumab 400 mg EV come prima e seconda dose nei restanti pazienti.</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COVID-SARI_documents.zip
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Tempo alla risoluzione della febbre per almeno 48 ore senza antipiretici o alla dimissione - % di pazienti di ogni quadro di gravità in una scala ordinale a 6 categorie 	<p>300 pazienti adulti [n = 100 paz. nella fase 2 (F2) e n = 200 paz. nella fase 3 (F3)] con infezione accertata da SARS-CoV-2 in forma grave, critica o con disfunzione multiorgano</p>	<p>Preparazione della dose da 200 mg EV: una siringa preriempita monodose contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL) aggiunta a 100 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione endovenosa di 1 ora. 400 mg di preparazione della dose per via endovenosa: due siringhe preriempite monodose, ciascuna contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL) aggiunti a 100 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione EV di 1 ora</p> <p>Somministrazione di sarilumab ad alta dose (400 mg) EV iniezione singola (n = 120 paz. [F2 n = 40 paz.; F3 n = 80 paz.])</p> <p>Somministrazione di sarilumab a bassa dose (200 mg) EV iniezione singola (n = 120 paz. F2 n = 40 paz.; F3 n = 80 paz.)</p> <p>Gruppo di controllo: placebo n = 60 paz. [F2 n = 20 paz.; F3 n = 40 paz.]</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sarilumab_documents.zip

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomized, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione dell'infezione da COVID-19 sintomatico negli operatori sanitari o in altri gruppi ad alto rischio Attenuazione delle infezioni da COVID-19 	40.000 partecipanti	Una dose di carico di 10 mg base/kg (quattro compresse da 155 mg per un soggetto di 60 Kg), seguita da 155 mg al giorno (250 mg di sale cloroquina fosfato)/200 mg di idrossicloroquina solfato) verrà somministrata per 90 giorni. Follow-up fino a 5 mesi	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COP-COV_documents.zip
Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID19 Trial)	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia terapeutica Riduzione delle cariche virali Riduzione della necessità di ricovero Clearance virale (= tampone nasofaringeo negativo per SARS-CoV-2) al campione ottenuto il giorno 8 Ricoveri in ospedale nell'intervallo temporale tra il giorno 0 (= giorno della randomizzazione) e il giorno 15 	216 pazienti adulti (età \geq 18 aa), con infezione da SARS-CoV-2 (tampone nasofaringeo), in quarantena a domicilio, con almeno 1 dei seguenti segni/sintomi nel giorno in cui è stato eseguito il tampone: 1) Febbre ($>$ 37,0°C); 2) Dispnea; 3) Tosse	Somministrazione di idrossicloroquina 400 mg BID il 1° giorno, poi 200 mg BID per 6 gg (totale durata terapia: 7 gg) + terapia standard Gruppo di controllo: terapia standard	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop_Documents.zip
MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia terapeutica Riduzione del numero di pazienti con insufficienza respiratoria che richiedono ventilazione invasiva dopo 7 e 14 giorni di trattamento 	216 pazienti adulti ($>$ 18 anni) ospedalizzati con diagnosi documentata di infezione da SARS-CoV-2 (PCR) e diagnosi clinica e strumentale di polmonite; SpO ₂ $<$ 93% in A-A oppure P/F $<$ 250, in terapia con O ₂ o che hanno bisogno di ventilazione meccanica non invasiva	Somministrazione di baricitinib 4 mg/die per 14 giorni + SOC (n = 63 paz.) Gruppo di controllo: SOC (n = 63 paz.) Nei pazienti con eGFR fra 30 e 60 mL/min o nei pazienti di età $>$ 75 anni, la dose deve essere dimezzata (2 mg/die) I protocolli di trattamento locale includono cloroquina/idrossicloroquina ed EBPM eventualmente in associazione con ritonavir/lopinavir oppure darunavir/ritonavir, che saranno utilizzati per tutti i pazienti inclusi nello studio	http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/BARCIVID_documents.zip

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia terapeutica - Sicurezza 	<p>100 pazienti adulti, ospedalizzati con COVID-19 moderato o severo (sintomi respiratori, febbre, segni radiologici di polmonite moderata con l'aggiunta dei seguenti criteri: RR > 30 min; saturazione di ossigeno < 93% in aria ambiente, PaO₂/FIO₂ < 300 mmHg)</p>	<p>Studio che comprende due parti. La prima parte è interventistica di fase II, a braccio singolo su pazienti trattati con il farmaco in studio</p> <p>La seconda parte è osservazionale, di coorte, prospettica, e include tutti i pazienti valutati per la somministrazione del farmaco ma non inclusi nella prima parte di fase II (che presentavano criteri di esclusione della parte I)</p>	<p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/INHIXACOV19_documents.zip</p>
Colchicina per contrastare la risposta infiammatoria in corso di polmonite da COVID-19, "Colchicine to counteract inflammatory response in COVID-19 pneumonia"	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacia - Sicurezza - Tempo di miglioramento clinico 	<p>310 pazienti (età ≥ 18 aa) con polmonite da COVID-19, a rischio basso o intermedio</p>	<p>Parte prima interventistica: somministrazione di enoxaparina 60 mg/die, 80 mg/die o 100 mg/die rispettivamente per i range di peso 45-60 kg, 61-100 kg, > 100 kg (per 14 gg)</p> <p>Parte seconda osservazionale: somministrazione di enoxaparina 40 mg/die (profilassi TEV standard) per 14 gg (la coorte osservazionale è gruppo di confronto per la parte prima)</p> <p>RCT, di fase II, in aperto, 2 bracci, multicentrico</p> <p>Somministrazione di colchicina 1 mg/die + terapia standard per 21 giorni</p> <p>Gruppo di controllo: terapia standard</p>	<p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ColCOVID_documents.zip</p>

Titolo trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Trattamento con colchicina di pazienti affetti da malattia da coronavirus (COVID-19): uno studio pilota	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacia – Sicurezza – Tasso di peggioramento clinico – Mortalità a un mese 	308 pazienti di età ≥ 18 aa, con polmonite da COVID-19, con presenza di deficit di saturazione d'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero ospedaliero (SpO2 $< 94\%$ e rapporto PaO2/FiO2 da 350 a 200)	Somministrazione di colchicina 0,5 mg tre volte/die se peso < 100 kg; 1 mg due volte/die se peso > 100 kg Gruppo di controllo: terapia definita dal centro	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/colchicina_Documenti.zip
An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	<ul style="list-style-type: none"> – Mortalità – Durata della degenza ospedaliera – Tempo di inizio della ventilazione assistita (o del ricovero in terapia intensiva) 	<p>Pazienti ospedalizzati che ricevono tutti lo Standard of Care (SOC) locale</p> <p>Numero campionario non definito a priori</p> <p>Pazienti adulti (> 18 anni) che sono già ospedalizzati per COVID-19 (malattia da lieve a grave)</p>	<p>Somministrazione di SOC + remdesivir 200 mg al giorno 1, poi 100 mg QD EV per complessivi 10 gg</p> <p>Somministrazione di SOC + idrossiclorochina (2 dosi da 800 mg a distanza di 6 ore tra di loro, poi 400 mg ogni 12 ore per 10 gg) o clorochina (se idrossiclorochina non disponibile)</p> <p>Somministrazione di SOC + lopinavir/r 400/100 mg per via orale BID per 14 gg</p> <p>Somministrazione di SOC + lopinavir/r 400/100 mg per via orale BID per 14 gg + IFN beta 1a 10 mcg per via EV QD o per 6 giorni oppure 44 mcg sc 3 volte/settimana</p> <p>Gruppo di controllo: Standard of Care (SOC)</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solidarity_Documenti.zip

TABELLA III - Trial con i relativi promotore, fase del trial, versione del protocollo e codici di registrazione

Titolo trial	Promotore	Fase del trial	Versione Protocollo	Codici Registrazione
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia	Istituto Nazionale Tumori	2	n. 1.3 marzo 18 del 2020	– EudraCT Number 2020-001110-38 – ClinicalTrials.gov identifier NCT04317092
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	2	n. 2 del 25 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001386-37
A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia	F. Hoffmann-La Roche Ltd	2	n. 1 del 18 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001154-22
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Gilead Sciences, Inc	3	n. 1 del 24 febbraio 2020	– EudraCT Number 2020-000842-32 – ClinicalTrials.gov identifier NCT04292899
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	Gilead Sciences, Inc	3	n. 1 del 24 febbraio 2020	EudraCT Number 2020-000841-15 e ClinicalTrials.gov identifier NCT04292899
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (antiIFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection	Swedish Orphan Biovitrum AB	2-3	n. 3.0 del 20 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001167-93
Pilot study on the use of sarilumab in patients with COVID-19 infection (COVID-SARI)	ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano.	2	n. 3.1 del 15 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001745-40
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19	Sanofi- Aventis.	2-3		EFC16844
Chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomized, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV)	Università di Oxford	2	n. 2 del 23 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001441-39
Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID-19 Trial)	ASUR-AV5 Ascoli Piceno	2	n. 1 dell'8 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001558-23
MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	2	n. 2.1 del 9 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001955-42
Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19	Università di Bologna	2	n. 1 del 18 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001308-40
Colchicina per contrastare la risposta infiammatoria in corso di polmonite da COVID-19, "Colchicine to counteract inflammatory response in COVID-19 pneumonia", con codice di registrazione	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	2	n. 1.1 del 14 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001258-23
Trattamento con colchicina di pazienti affetti da malattia da coronavirus (COVID-19): uno studio pilota	Azienda Ospedaliera di Perugia	2	n. 1.13 del 6 aprile 2020	EudraCT Number 2020-001475-33
An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	Università di Verona	2	n. 10 del 22 marzo 2020	EudraCT Number 2020-001366-11

del pH endosomiale, che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci, inoltre, interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-CoV-2.

Farmaci ad uso compassionevole

Gli attuali farmaci autorizzati dall'AIFA per un utilizzo compassionevole nel trattamento dei pazienti con COVID-19 sono: canakinumab (Ilaris), remdesivir, ruxolitinib, solnatiside.

Nella Tabella IV sono mostrati i trial con i relativi outcome, popolazione di studio, tipo di intervento e link.

Nella Tabella V sono mostrati i trial con i relativi promotore, versione del protocollo e codice Registro delle sperimentazioni.

Analisi wavelet e modellistica deterministica

Krantz e Srinivasa Rao (12) propongono una valutazione basata su modelli di sottostima del coronavirus (COVID-19) in vari paesi in tutto il mondo, usando i metodi recentemente sviluppati con l'analisi armonica, per esempio sviluppando dati epidemici completi partendo da dati parziali usando l'approccio wavelet. Un modello permette di portare nuove informazioni, soprattutto predittive su ciò che non è stato direttamente osservato. Questo modello permette di predire variabili, come, per esempio, la persistenza del virus, o di calcolare la probabilità di trasmissione, dati importanti per la programmazione sanitaria. I ricercatori hanno raccolto dati sul COVID-19 dalle fonti ufficiali della WHO e del

TABELLA IV - Trial con i relativi outcome, popolazione di studio, tipo di intervento e link

Titolo di trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Managed Access Program (MAP) to provide access to canakinumab (Ilaris) treatment of cytokine release syndrome (CRS) in patients with COVID-19-induced pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> – Profilazione delle citochine nei pazienti IL-1, IL-2, IL-7, IL-6 – Stimolazione delle colonie di granulociti – Interferone-γ 10 – Proteina infiammatoria macrofagi 1-α – Fattore di necrosi tumorale-α 	<p>Età \geq 18 anni</p> <p>Diagnosi clinica del virus SARS-CoV-2 mediante PCR o mediante altra metodologia diagnostica approvata o, con diagnosi presuntiva di COVID-19</p>	<p>La dose di canakinumab è di 600 mg in 250 mL di destrosio al 5% infuso per via endovenosa per 2 ore</p> <p>La dose non deve superare circa 10 mg/kg</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1143282/Canakinumab_documenti.zip
Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV-2 (CoV) Infection	<ul style="list-style-type: none"> – Tasso di incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento 	<p>5000 partecipanti di età \geq 18 anni, ricoverati con SARS-CoV-2 confermato mediante PCR o contatto noto del caso confermato con sindrome coerente con COVID-19 con PCR e richiesta di ventilazione meccanica invasiva con funzione renale adeguata con velocità di filtrazione glomerulare stimata \geq 30 mL/min e ALT \leq 5 x limite superiore della norma</p>	<p>Dose singola di carico per RDV 200 mg EV il giorno 1 di trattamento seguito da dosi di mantenimento giornalieri di 100 mg EV nei giorni 2–10, per un massimo di 10 giorni in totale</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1144520/Remdesivir_documenti.zip
Ruxolitinib Managed Access Program (MAP) for patients diagnosed with COVID-19 and have severe/very severe lung disease (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI)	<p>Accesso alla terapia con ruxolitinib per i pazienti eleggibili con diagnosi di malattia COVID-19 grave/molto grave</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti di età \geq 6 anni 2. Pazienti con diagnosi clinica di infezione da SARS-CoV-2, attraverso anticorpi sierici positivi (IgM o IgG) o mediante PCR o mediante altra metodologia diagnostica approvata 	<p>Per pazienti di età \geq 6-$<$12 anni, la dose è di 5 mg QD (una volta al giorno)</p> <p>Per pazienti di età \geq 12 anni, la dose è di 5 mg BID</p> <p>La durata raccomandata del trattamento è di 7 giorni, seguita da una valutazione clinica/radiologica. Il trattamento può essere prolungato fino a 28 giorni, se clinicamente indicato, e i benefici del trattamento superano i rischi</p>	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1140695/Ruxolitinib_documenti.zip

(Continua)

TABELLA IV - (Continua)

Titolo di trial	Outcome	Popolazione	Tipo di intervento	Link
Programma di Uso Compassionevole con solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta	Edema da permeabilità polmonare	20 pazienti adulti positivi per SARS-CoV-2 e ricoverati in ICU e ventilati meccanicamente Presenza di ARDS con insorgenza acuta di insufficienza respiratoria ipossiémica, infiltrati bilaterali, PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg e pressione positiva di fine espirazione (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) ≥ 5 cm H ₂ O	Somministrazione per via inalatoria endotracheale, tramite dispositivo nebulizzatore (Aeroneb®), di 100 mg due volte al giorno per massimo 7 giorni	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solnatide_documenti.zip

TABELLA V - Trial con i relativi promotore, versione del protocollo e codice Registro delle sperimentazioni

Titolo trial	Promotore	Versione Protocollo	Registro delle Sperimentazioni
Managed Access Program (MAP) to provide access to canakinumab (Ilaris) treatment of cytokine release syndrome (CRS) in patients with COVID-19-induced pneumonia	Novartis	30 marzo 2020	n. 57 il 07/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV-2 (CoV) Infection	Gilead Sciences, Inc	GS-US-540-5821 22 marzo 2020	n. 34 il 26/03/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Ruxolitinib Managed Access Program (MAP) for patients diagnosed with COVID-19 and have severe/very severe lung disease (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI)	Novartis	25 marzo 2020	n. 47 il 02/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma
Programma di Uso Compassionevole con solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta	APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH	1.0 del 14 aprile 2020	n. 71 il 15/04/2020 Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani di Roma

Worldometer. Le variabili utilizzate sono la densità di popolazione, la percentuale della popolazione che vive nelle aree urbane, le popolazioni stratificate in tre fasce d'età, 0-14, 15-64, >65, i nuovi casi giornalieri (>10), il primo picco di infezione e gli intervalli temporali, che variavano in un range tra 8 e 16 giorni.

I ricercatori hanno utilizzato due equazioni differenziali accoppiate $s(t) = -\beta s(t)k(t)$ e $k(t)\beta s(t)$, dove $s(t)$ e $k(t)$ rappresentano i suscettibili e infetti al momento t e β è la percentuale di trasmissione che si considera che sia invariante entro l'intervallo di giorni per il quale sono stati calcolati i numeri di infezioni in ciascun paese. La differenza tra i numeri previsti dal modello e i numeri effettivi riportati all'interno dell'intervallo sono stati trattati come sottostimati (compresi quelli sottodiagnosticati). Per esempio, in Italia, in base ai dati della WHO, il modello matematico indicava, al 9 marzo, 30.223 casi che non sono stati registrati.

Nella Tabella VI sono mostrati i casi, i dati demografici, i casi giornalieri, i tassi di crescita e le sottostime fino al 9 marzo 2020 (12).

Conclusioni

La pandemia causata dal SARS-CoV-2 virus ha potenziato enormemente le sinergie tra le varie modalità di ricerca & sviluppo a livello internazionale. La possibilità di creare una modellistica genetica ed epidemiologica attraverso l'utilizzo della più grande potenza di calcolo e della più innovativa tecnologia a disposizione dell'uomo pone basi solide per una possibilità in tempi brevi di individuare un farmaco efficace e sicuro e di arrivare a una conoscenza precisa del virus e del suo comportamento. In una seconda parte di questo articolo, affronteremo i risultati degli studi farmacologici rispetto alle singole molecole sottoposte a sperimentazione.

TABELLA VI - Casi, dati demografici, casi giornalieri, tassi di crescita e sottostime fino al 9 Marzo 2020

Nazione	Casi di COVID-19	Decessi	Densità abitativa Km ²	Popolazione urbana 2020 (%)	Range temporale fino al primo picco	Range nuovi casi giornalieri fino al primo picco	Popolazione 0-14 anni (2018)	Popolazione 15-65 anni (2018)	Popolazione >65 anni (2018)	Modello basato sui casi sottostimati e sottodiagnosticati fino al 9 marzo 2020	N. casi dichiarati su n. casi infetti
Cina	80.761	3136	153	61	gen 22–feb 4	259–3884	17,9	71,2	10,9	12,03–89,2 milioni	1 su 149 fino a 1 su 1104
Italia	10.149	631	206	69	feb 22–mar 9	58–1797	13,3	64,0	22,7	30.223	1 su 4 4
Iran	8042	291	52	76	feb 21–mar 6	13–1234	24,5	69,3	6,2	266.213	1 su 3434
Corea del Sud	7513	58	527	82	feb 23–mar 3	27–851	13,0	72,6	14,4	18.809	1 su 4 4
Francia	1784	33	119	82	feb 27–mar 7	20–296	18,0	62,0	20,0	7931	1 su 5
Spagna	1690	35	94	80	feb 27–mar 9	12–557	14,7	66,0	19,3	87.405	1 su 53
Germania	1458	2	240	76	feb 27–mar 5	22–283	13,6	65,0	21,4	2277	1 su 3
USA	874	28	36	83	mar 2–mar 12	25–1652	18,7	65,5	15,8	1,21 milioni (dati insufficienti)	1 su 406 (dati insufficienti)

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Center for Disease Control and Prevention. Situation Summary. Centre for Disease Control and Prevention. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases_updates/summary.html (Data ultimo accesso: 2/3/2020).
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 march 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Data ultimo accesso: 29/3 2020).
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 67. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_4 (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506> (Data ultimo accesso: 20/3/2020).
- Ministero della Salute. Circolare n. 6360 del 27/02/2020 "COVID-19". Aggiornamento.
- National Health Institute. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins> (Data ultimo accesso: 29/3/2020).
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:222. <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd> (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- Baden LR, Rubin EJ. Covid-19-The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med.* 2020; 382:1851-2. doi: 10.1056/NEJMe2005477.
- Decreto Legge 17 marzo 2020, n. 18. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/17/20G00034/sg>.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Sperimentazioni cliniche – COVID-19. Agenzia Italiana del Farmaco. 2020. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19> (Data ultimo accesso: 2/5/2020).
- Krantz SG, Srinivasa Rao ASR. Level of underreporting including underdiagnosis before the first peak of COVID-19 in various countries: Preliminary retrospective results based on wavelets and deterministic modeling. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2020;41:857-9. doi: 10.1017/ice.2020.116.

Riflessioni

Mara Canzi

Vice-Presidente Società Infermieri Area Nefrologica (SIAN), Pordenone - Italia

C'è il sole, il cielo è di un azzurro abbagliante.

Guardo l'orizzonte, la montagna si staglia nitida, da quanti anni non la vedo così.

Un richiamo ancestrale mi assale.

Prendo la macchina, esco, non ho destinazione nessuno mi aspetta.

Alla radio un motivo mi emoziona, musica a palla ... ricordi mi inondano.

Una radura, mi fermo, nessuno attorno, non indosso la mascherina non vedo anima viva.

Mi immergo estasiata nella natura ... la melodia struggente nelle orecchie.

Aspiro l'aria ... annuso, mi sembra diversa è profumata ... non l'avevo mai percepita così.

I fiori ... sono bellissimi sbocciati nel finire della primavera, i colori mi inondano gli occhi.

Cos'è questo chiasso ... tortore, passeri, merli è tutto un tubare, cinguettare, cantare.

Mi inginocchio a terra, una farfalla si libra nel cielo inconsapevole del mio dolore, le lacrime scendono copiose, nemmeno me ne accorgo.

Un ramo si spezza alzo gli occhi impaurita ... sbalordita a pochi metri un cerbiatto incrocia il mio sguardo ... sono attimi di stupore, di gioia, di leggerezza.

Un balzo ed è già scomparso, libero si è riappropriato di una natura dimenticata.

Cos'ha provocato questa pandemia, cos'ha cambiato, cosa ci ha lasciato, cosa ci ha insegnato.

Forse è tempo di riflettere.

Commento editoriale

Un richiamo, 1000 ricordi, non indosso la mascherina, mi accorgo della natura... Mara Canzi, Vicepresidente SIAN, porta l'attenzione del lettore su un fatto che dovrebbe essere sconvolgente e dovrebbe aprirci gli occhi sul perché il mondo è già così cambiato dall'invasione antropocentrica di quest'essere arrogante e presuntuoso che si è auto-chiamato 'umano'.

Ironico, tutto molto ironico, dall'appellativo che ci siamo dati -umani- al fatto che basta farsi appena un po' da parte per qualche mese, che il resto della natura relegata dalla nostra espansione incontrollata, prova timidamente a farsi viva ... Segno evidente che noi stiamo – appunto – relegandola in spazi sempre minori e insostenibili. Credo che Mara abbia ragione: è proprio l'ora di riflettere.

Received: July 23, 2020

Accepted: July 23, 2020

Published online: August 5, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Mara Canzi
Via del Cristo, 43
33084 Cordenons, Pordenone - Italia
canzi.mara@gmail.com

Fotografie

Valentina Dorigo

UOS Emodialisi Dott. G. Mennella, Ospedale di Piove di Sacco, Piove di Sacco (PD) - Italia

S T O P: il mondo non si può più abitare.
E' un imperativo, un ordine.
Strade vuotate dal chiasso e dal traffico.
L'intera filiera produttiva bloccata.
Negli anni Ottanta il 2020 suonava come un numero da fantascienza.
Ora sembriamo precipitati improvvisamente dentro ad un incubo.
Un nemico invisibile, sconosciuto, semina la morte ed alimenta il terrore.
La paura ci rende disumani.
Siamo diventati tante isole alla deriva di noi stessi.
Le nostre fragilità interiori sono venute a galla. Siamo animi fatti di carta.
Vedo molti colleghi sgattaiolare veloci dal parcheggio all'ospedale.
Angeli impauriti da un nuovo giorno denso di lavoro. Andiamo ad assistere la vita accanto alla morte. Abbiamo voci nasali, filtrate dalle mascherine.
Ieratiche si ergono le tende plumbee della protezione civile.
Losanghe di terra puntellate di margherite e di muscari a ricordare che è primavera.
L'ospedale trema. Si respira la paura già dagli androni bui che portano agli spogliatoi.
Martelli pneumatici, scalpelli che ridisegnano nuove geometrie.
Nuovi spazi. Nuovi riassetto organizzativi.
La paura della morte gronda ovunque.
Le notizie sono velate di falsità. Nutrono la paura. L'uomo diventa lupo nei confronti dell'altro uomo.
L'unica corsa consentita resta quella coi carrelli al supermercato.

Partenza anticipata per gli ospedalieri. Così mentre esibiamo con orgoglio il badge davanti all'accozzaglia di gente esasperata dai divieti, riceviamo involontariamente lo stigma di untori.

La sordità della fretta. Anche ora che molti sono a casa dal lavoro.

Urgono gli abbracci, potentissimi antidoti.

L'eco della nostalgia del rumore del mondo fa affollare i balconi.

Piovono canti, applausi, ringraziamenti ai sanitari da ogni angolo del mondo.

Nuovi supereroi con costumi fatti di sacchi per l'immondizia, ma armati di tanta preparazione e dedizione.

Alcuni supereroi vestono il ruolo di malato.

L'alito della morte è contagioso. Bocche in cerca di aria, occhi vitrei. Occhi pieni di vuoto.

Il dolore che gli angeli delle corsie hanno addosso sa di indicibile.

Anche il vuoto di chi è volato via lo è.

Dai balconi piovono pure giudizi gratuiti, a volte taglienti come lame.

Ma dove sono finiti i colori?

Sembrano incrostati di grigio anche gli alberi di acacia del piccolo bosco davanti a me.

Osservo i tronchi curvi addossati l'uno all'altro. Quasi deformati in certi casi. Insieme si sostengono e formano un boschetto gradevole.

Il sole affonda oltre il groviglio di fronde di acacia.

Il cielo fa giochi di luce. Le campane della chiesa vicina suonano a lutto.

Vorrei essere bambina per vedere i guizzi di luce senza pregiudizio.

Penso che gradirei tanti palloncini colorati. Dentro a ciascuno metterei un desiderio.

Poi li lascerei volare ...

Verso l'infinito...

E ora mi addormento così, al tempo del Covid-19, affollando il cielo di sogni e di palloncini colorati.

Received: July 23, 2020

Accepted: July 23, 2020

Published online: August 5, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Dorigo

Ulss 6 Euganea

UOS Emodialisi Dott. G. Mennella

via S. Rocco 8

35028 Ospedale di Piove di Sacco (PD) - Italia

valedo71@libero.it

Commento editoriale

I meno giovani ricorderanno quando, negli anni Settanta, abbiamo sperimentato un primo 'stop' comandato, per la problematica energetica e la poca sostenibilità del nostro Paese.

Sostanzialmente diverso da questo del 2020, allora fu vissuto parzialmente in allegria: tutti fermi, tutti uguali, per risparmiare e senza grossi pericoli, con anzi la gioia di ritrovarsi nelle strade libere di mezzi per camminare, correre, giocare.

Ben diverso questo stop imposto a tutti per motivi di salute e di grande pericolo: l'epidemia di Covid-19. Primavera da incubo, che sarà ricordata da tutti ma in modo particolare dal personale sanitario che, non appena la scure della crisi finanziaria indotta dal nemico invisibile prenderà il sopravvento, rischia di non essere più sostenuto. Questione di mesi. Una primavera incrostata di grigio, ove troppe bocche sono state in cerca di aria, come scrive Valentina Dorigo, infermiera del Centro Dialisi dell'Ospedale di Piove di Sacco (PD).

Elementi metodologici per una riflessione sui dati dell'epidemia di SARS-CoV-2

Anteo Di Napoli¹, Francesco Franco², Giuseppe Quintaliani³

¹Comitato Epidemiologia della Società Italiana di Nefrologia, Roma - Italia

²Editorial Board, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi, Epidemiologia e Statistica, Roma - Italia

³Direttivo della Società Italiana di Nefrologia, Perugia - Italia

Methodological elements for a reflection on the data of SARS-CoV-2 epidemic

Findings of the seroprevalence survey conducted by Istat between May 25 and July 15 2020, on a sample of 64,660 people, show that only 2.5% of Italian people developed antibodies to SARS-CoV-2, a prevalence very far from the hypothesis of achieving herd immunity. Starting from the comment on these results, we summarized some of the main indicators used to evaluate the epidemic curves (R , R_0 , R_t) and the concept of herd immunity. R_0 , basic reproduction number, represents the average number of secondary cases we expect to observe from a single primary case in a population with no immunity to the disease before prevention and containment measures have been planned. R_t , effective reproduction number, is calculated over time and considers how the outbreak progresses, as a result of the containment measures and of people who might have gained immunity, because they survived from infection or were vaccinated. We presented the issue of herd immunity, or community immunity, a state of protection in a population obtained because the number of people in the population who are immune to infectious disease is above a critical threshold, resulting in a protection even for those who are not immune.

Keywords: Health policies, Herd immunity, R – reproduction number, SARS-CoV-2

Introduzione: scenario epidemiologico

Lo scorso 3 agosto, l'Istat ha reso pubblici i primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2, condotta tra il 25 maggio e il 15 luglio in contitolarità con il Ministero della Salute (1). Lo scopo dell'indagine era la stima della quota di persone nella popolazione generale che hanno sviluppato una risposta anticorpale contro SARS-CoV-2, attraverso la ricerca di anticorpi specifici nel siero. Per tale finalità non sarebbe stato adatto il solo tampone nasofaringeo, che identifica l'RNA virale solo in persone infette al momento del test.

I risultati dell'indagine si riferiscono a un campione di 64.660 persone. La prevalenza stimata (mediante metodi di

riporto dei risultati campionari alla popolazione) di persone con IgG positivo, che hanno, cioè, sviluppato gli anticorpi per il SARS-CoV-2, è stata di 1.482.000 persone (2,5% della popolazione). Tale dato è 6 volte superiore a quello del numero di casi comunicati dall'Istituto Superiore di Sanità, identificati attraverso l'utilizzo dei tamponi per la ricerca dell'RNA virale. Tuttavia, un valore così basso di sieroprevalenza indica una corrispondente percentuale di suscettibili nel Paese del 97,5%, rendendo inimmaginabile il raggiungimento della cosiddetta immunità di gregge. L'indagine ha confermato le forti differenze territoriali, con valori di sieroprevalenza che, in Lombardia, hanno raggiunto il 7,5%, con un picco del 24% in provincia di Bergamo, dove, in val Seriana, la prevalenza è stata intorno al 60%. Nel Mezzogiorno la sieroprevalenza è stata inferiore all'1%.

Interessante il dato sulla sieroprevalenza più elevata osservata tra i lavoratori della Sanità (5,3%), rispetto a tutte le altre categorie professionali, con valori del 9,8% nelle zone con maggiore sieroprevalenza complessiva. Il dato, oltre a confermare l'elevato tributo pagato da medici e infermieri nella lotta al virus, sottolinea, tuttavia, come, probabilmente, il SSN si sia fatto trovare impreparato rispetto alla sfida, sia pure inedita e imprevedibile, rappresentata dal

Received: August 18, 2020

Accepted: August 27, 2020

Published online: September 30, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Anteo Di Napoli
Società Italiana di Nefrologia
Viale dell'Università 11
00185 Roma RM - Italia
anteo.dinapoli@libero.it

nuovo coronavirus. Non si è tenuto conto del “Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale”, elaborato dal Ministero della salute nel 2008, ma, in Lombardia, epicentro italiano della pandemia, “si è scambiata un'emergenza che era di sanità pubblica per un'emergenza di terapie intensive. All'inizio, non sono stati isolati i casi, non sono state fatte le indagini epidemiologiche, non sono stati fatti i tamponi ai pazienti e i medici sono andati in giro senza protezione individuale... e, soprattutto, hanno involontariamente diffuso il contagio”, come denunciato dal presidente dell'Ordine dei Medici di Bergamo, Guido Marinoni. Più in generale, è parso evidente come il personale sanitario abbia perso, negli anni, la capacità di lavorare in un contesto di alto rischio infettivo (2).

L'andamento dell'epidemia ha indotto il Governo italiano ad attuare il cosiddetto “lockdown” a partire dall'11 marzo, imponendo la limitazione degli spostamenti e misure di distanziamento fisico. Tra la fine di marzo e l'inizio di aprile, l'epidemia ha fatto registrare i valori di picco: 21 marzo per i nuovi casi (6657), 27 marzo per i decessi (969), 3 aprile per i ricoverati in terapia intensiva (4068) per Covid-19, 4 aprile per i ricoverati con sintomi (9010) (3). Il miglioramento delle curve epidemiche ha portato il Governo italiano a decidere la riapertura delle attività commerciali del Paese, parziale dal 4 maggio e totale dal 3 giugno. Sono rimaste le misure di “distanziamento fisico”, dell'utilizzo delle mascherine nei luoghi chiusi e di quarantena per persone provenienti da Paesi extra-Schengen.

L'incremento di nuovi casi nell'ultimo periodo indica che la circolazione di SARS-CoV-2 è ancora rilevante e che, in condizioni sfavorevoli, può attivare focolai anche estesi. La situazione epidemiologica è fluida e impone un atteggiamento di estrema prudenza, anche in considerazione del fatto che la pandemia sta facendo registrare nuovi record nel numero di contagi e decessi in molti Paesi (Stati Uniti, Brasile e India su tutti) e che, in molti Paesi europei, soprattutto balcanici, fa temere che l'innesco di una seconda ondata possa coinvolgere anche l'Italia (4).

La diversità negli interventi politici di messa in sicurezza della popolazione è molto evidente quando prendiamo in considerazione Paesi vicini che mostrano differenze notevoli in merito alla diffusione dell'infezione. Le differenze abissali tra Stati Uniti e Canada oppure Svezia e Finlandia fanno capire come una pandemia non possa essere affrontata solo sul piano sanitario, ma come debba essere affrontata anche e, forse, soprattutto sul piano politico e organizzativo. Abbiamo assistito a politiche ondivaghe, se non contraddittorie, come nel caso del Regno Unito, dove si è deciso prima nessun “lockdown”, poi “lockdown”, poi riapertura e, poi, mascherina obbligatoria. Per non parlare degli Stati Uniti. “Siamo i peggiori, i numeri non mentono”, ha affermato Anthony Fauci (5). Anche in Italia la differenza di approccio tra Lombardia e Veneto ha contribuito a determinare importanti differenze in termini di esiti di salute (6).

L'utilizzo dell'indice R per il monitoraggio dell'epidemia: interpretazione e limiti

Per monitorare tali situazioni, variegata e complesse, si ricorre ad alcuni parametri di riferimento. Nelle settimane di “lockdown” e, soprattutto, con l'avvio delle cosiddette “fasi due e tre”, anche i non addetti ai lavori hanno familiarizzato con un indice, “R”, espresso, a volte, come “ R_0 ” e, altre volte, come “ R_t ”. Di cosa si tratta, come si interpreta, qual è l'utilità e quali sono i limiti?

R è un indice che misura la capacità di un agente patogeno di diffondersi in una popolazione, indicando quante persone in media sono state infettate a partire da un soggetto infetto durante il suo periodo di infettività. Tale indice si calcola come rapporto tra il numero di soggetti che sono stati contagiati e il numero di soggetti che hanno diffuso l'infezione. È una misura che, in genere, si calcola retrospettivamente, basandosi sui numeri dei casi di infezione e su quello dei decessi osservati, e assume un valore tanto più elevato, quanto più l'agente patogeno è contagioso (7,8).

I modelli più utilizzati per il calcolo di R utilizzano una struttura compartimentale della popolazione, corrispondente alle situazioni in cui ci si può trovare nel corso dell'epidemia. Il modello SIR prevede che si può essere suscettibili (S) all'infezione, aver contratto l'infezione (I) ed essere guariti dall'infezione, cioè rimossi avendo ottenuto l'immunità permanente (R); il modello SIRS prevede che l'immunità sia temporanea e, quindi, si torna a essere suscettibili all'infezione dopo un certo tempo. Nel modello SIRD si tiene conto anche dei deceduti a causa dell'infezione (D). Nel caso del modello SIR si assume che il tempo di incubazione dell'infezione sia zero, la probabilità di incontro sia uguale per tutti gli individui della popolazione, il contagio avvenga per contatto diretto e la probabilità di guarigione sia costante per unità di tempo. Sulla base di tali affermazioni, il numero dei nuovi contagiati e, quindi, di nuovi potenziali contagianti per unità di tempo sarà proporzionale al numero di contatti tra suscettibili e infetti, tenendo conto degli individui che guariscono nell'unità di tempo. Si rimanda a testi specifici per approfondimenti (9).

L'utilizzo dell'indice R fu proposto dall'epidemiologo George Mac Donald nel 1952, per studiare un'epidemia di febbre malarica (10). Una variante di R è R_0 , indice che si riferisce al tempo 0 dell'epidemia, quando si assume che tutta la popolazione sia suscettibile all'infezione, perché mai venuta in contatto con un determinato patogeno, prima che siano messe in atto misure di contenimento e di contrasto dell'infezione (7,10). È appunto la situazione all'inizio dell'epidemia provocata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2.

L'indice R_0 , anche detto “numero di riproduzione di base”, equivale al numero medio di infezioni secondarie causate da ciascun individuo infetto in tale popolazione. Quando vale 1, indica che ogni infetto arriva a contagiare solo un altro soggetto, pertanto l'epidemia resta costante come numero di soggetti infetti. Se R_0 è superiore a 1, l'epidemia crescerà

esponenzialmente con un parametro funzione del valore di R_0 . Nel caso in cui R_0 sia minore di 1, l'epidemia tenderà a esaurirsi a una velocità tanto maggiore quanto minore è il valore dell'indice, fino al totale esaurimento della capacità dell'agente patogeno di infettare (7,10).

Se, a un certo istante t , l'indice R risulta essere pari a 0,50, ciò non significa che, per essere contagiati, bisogna incontrare due persone malate, secondo un'errata interpretazione. Vuol dire che, per esempio, da un campione di 100 malati, 50 persone (in media) verranno contagiate. Infatti, talune persone positive al virus contageranno molte persone (a causa dei molti contatti con persone suscettibili), mentre altre ne contageranno di meno e altre ancora non infetteranno nessuno grazie alla loro adesione alle misure di contenimento della diffusione del virus.

Da sottolineare che R_0 non fornisce alcuna indicazione sulla severità della malattia. Infatti, una patologia con alta letalità avrà un basso valore di R_0 , in quanto i deceduti non hanno più la possibilità di trasmettere l'infezione (11).

L'indice R_0 varia a seconda dell'agente patogeno e dipende da una serie di fattori, come la modalità di trasmissione dell'infezione (per via aerea o per contatto diretto), la durata dell'infettività, la densità, la frequenza di contatti e lo stato di salute complessivo degli individui della popolazione (11).

Di particolare rilevanza sono la durata dell'infettività, che tiene conto del periodo di incubazione, l'intervallo di tempo tra contagio e insorgenza dei sintomi, durante il quale soggetti asintomatici possono contagiare altre persone, e il periodo di latenza, corrispondente al tempo necessario perché un individuo contagiato diventi, a sua volta, contagioso. Di conseguenza, per lo stesso agente patogeno il valore di R_0 può variare nel corso di differenti episodi epidemici (11).

Nella realtà, infatti, i decisori e gli operatori di sanità pubblica, più che al valore di R_0 fanno riferimento a quello dell'indice R_t , che misura il tasso di contagiosità in un determinato momento, in seguito all'applicazione di misure per il contenimento dell'infezione. Pertanto, la misura del tasso di riproduzione, vale a dire il numero di soggetti contagiati da una persona infetta nell'unità di tempo, indica la potenziale trasmissibilità dell'agente patogeno nel contesto per effetto dei provvedimenti adottati (8,10).

Tuttavia, il calcolo di R_t presenta delle criticità, in quanto dipende da una serie di fattori a partire dal numero di contatti del caso primario nell'unità di tempo e dalla durata della sua fase di contagiosità: più persone incontra, più dura la sua contagiosità e maggiore sarà il numero dei potenziali contagiati; l'indisponibilità dell'informazione relativa alla data di esordio della sintomatologia non consente un calcolo corretto di R_t . Infatti, generalmente, è nota solo la data di accertamento virologico dell'infezione attraverso il tampone. Essendo nota l'eterogeneità nel Paese relativa alla distanza dall'inizio dei sintomi al momento dell'esecuzione del tampone, questo può rendere difficile valutare le diverse generazioni di contagi (8,10).

Inoltre, per il calcolo di R_t , è altrettanto importante stimare la probabilità di trasmettere l'infezione per ciascun contatto del caso primario, sulla quale fattori come il distanziamento fisico e l'utilizzo della mascherina hanno un ruolo molto importante. Va, poi, considerato che le probabilità di contagio differiscono a seconda della prossimità con un caso: i conviventi di una persona in isolamento, in famiglia o in strutture residenziali, hanno maggiori probabilità di infezione (8).

Uno dei principali limiti di R_t è che rappresenta la media dei casi nella popolazione di una certa area geografica; se si tratta di un intero Paese o di una grande regione, R_t può non essere in grado di far emergere eventuali importanti cluster di infezione. Viceversa, in una piccola regione o in un'area più piccola, la presenza di un cluster anche piccolo può determinare un'impennata del valore di R_t (7).

Per esempio, nelle scorse settimane, abbiamo osservato incrementi notevoli di R_t in coincidenza con focolai di infezione, in alcune regioni (Molise, Umbria), poco popolate e con bassa prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 (3).

Pertanto, l'indice R_t , valutato senza tenere conto del contesto in cui si è prodotto, può fuorviare la lettura del quadro epidemiologico da parte dei decisori politici e di sanità pubblica.

Una domanda che ricorre negli ultimi giorni è quella relativa all'osservazione, che, a fronte dell'incremento dei casi di infezione, non si registri un corrispondente aumento di ricoveri e decessi. Scrive il Prof. Bucci (Temple University di Filadelfia), sulla sua pagina Facebook: "A essere cambiati sono i pazienti, nel senso che cerchiamo, oggi, anche gli asintomatici, e la loro età mediana è passata da oltre 60 anni a 39 (dati ISS). Quindi, una semplice variazione nella distribuzione per età dei positivi: un classico effetto di popolazione (degli infetti, in questo caso). Inoltre, abbiamo cambiato il nostro comportamento e le persone più anziane sono più protette (sono più attente); i giovani, invece, si infettano percentualmente di più che in passato" (12).

L'immunità di gregge nel contesto dell'epidemia da SARS-CoV-2

Per chiudere questa sommaria rassegna, è necessario fare cenno alla questione della cosiddetta immunità di gregge, un meccanismo che si instaura all'interno di una comunità per cui, se la grande maggioranza degli individui acquisisce (naturalmente o attraverso un vaccino) l'immunità all'infezione, è protetto anche il resto della popolazione non immune alla malattia (11).

Ma qual è la soglia critica per raggiungere l'immunità di gregge o immunità di comunità? Dipende dalla malattia. Come si calcola? A partire da R_0 , indice su cui ci si basa per i programmi estesi di vaccinazione dei bambini. La quota di immuni da raggiungere e mantenere è calcolabile con la formula $[1-(1/R)]$ ed è il criterio di valutazione dell'adeguatezza della proporzione di vaccinati raggiunta (8).

Nel presentare l'indice R_0 si è premesso che ogni individuo della popolazione sia suscettibile all'infezione, affermazione che può valere solo al tempo zero dell'epidemia, in quanto i soggetti che si infettano e superano la malattia acquisiscono un'immunità che può essere temporanea o permanente.

Pertanto, nel tempo in cui l'epidemia si sviluppa, l'indice R_t dipenderà dal valore di R_0 per la proporzione (S) di individui nella popolazione ancora suscettibili: $R_t = R_0 * S$. Più il numero di suscettibili diminuisce, per il corrispondente aumento di soggetti divenuti immuni, più la malattia avrà difficoltà a diffondersi. Per esempio, se R_0 fosse 2, ma solo metà della popolazione fosse ancora suscettibile, il valore di R_t scenderebbe a 1 (11).

La proporzione di soggetti immuni è il complemento 1- S di quella dei suscettibili; essendo $S = R_t/R_0$, per sostituzione la proporzione di immuni sarà: $1 - (R_t/R_0)$.

Per tutti i valori di $R_t < 1$, l'infezione tenderà a estinguersi nel tempo, e questo perché, nelle successive generazioni di infetti, il numero di casi sarà sempre minore. Pertanto, il valore di soglia critica H (herd, gregge) per il raggiungimento dell'immunità di gregge, ipotizzando il caso di una popolazione completamente suscettibile, sarà $H = 1 - (1/R_0)$ (11). Tale proporzione corrisponde alla quota di popolazione V che deve essere vaccinata per raggiungere la soglia di immunità di gregge attraverso una vaccinazione, effettuata in modo random in una popolazione omogenea e totalmente suscettibile: $V = 1 - (1/R_0)$ (13).

Nel caso del Covid-19, si è molto discusso di quale sia la soglia per il raggiungimento dell'immunità di gregge. Il valore di R_0 stimato per l'infezione da SARS-CoV-2 è di 2,5. Accettando tale ipotesi, il valore critico sarebbe pari a: $[1 - (1/2,5)] = 0,6$, vale a dire che, se il 60% della popolazione raggiungesse l'immunità, l'epidemia sarebbe sotto controllo (8,11).

La sieroprevalenza stimata delle persone che, in Italia, hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 è stata, come detto, del 2,5%, lontanissima dalla soglia critica ipotizzata e con un prezzo altissimo in vite umane già pagato al Covid-19 (35.000 morti). Tali dati indicano come sostanzialmente inaccettabile l'ipotesi di fermare l'epidemia attraverso il raggiungimento naturale dell'immunità di gregge. La sola alternativa praticabile per abbattere, efficacemente e rapidamente, la quota di popolazione suscettibile all'infezione e, quindi, spegnere l'epidemia appare essere quella della vaccinazione.

Conclusioni

In attesa del vaccino, è fondamentale proseguire con le misure imperniate sulle cosiddette "3T" (tracing, testing, treating), basate su identificazione precoce, trattamento, isolamento e sorveglianza attiva, che consentono sia di controllare potenziali catene di trasmissione sia di ridurre l'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, il che ha contribuito a limitare la quota di casi che necessitano di ricovero ospedaliero, in particolare in terapia intensiva.

Un ausilio all'attività di tracciamento potrebbe derivare dall'utilizzo dell'applicazione "Immuni", che segnala se si è stati vicini a una persona risultata positiva al tampone (nell'ipotesi che entrambi abbiano scaricato l'applicazione). È stato dimostrato che tali ausili tecnologici, semplificando la ricostruzione della catena dei contagi, assicurano un beneficio in termini di salute pubblica, grazie alla più veloce identificazione dei casi e al conseguente più efficace e tempestivo contenimento della diffusione dell'infezione (14). "Immuni" è stata, tuttavia, scaricata solo da una piccola quota della popolazione, vanificando, per ora, tali potenziali benefici connessi all'applicazione.

In conclusione, facciamo nostro il messaggio del Prof. Remuzzi, Direttore dell'Istituto Mario Negri, che, a inizio luglio, diceva: "Se volete, possiamo chiudere la questione così, dicendo che, se oggi in Italia le cose vanno bene, ed è vero, è anche grazie al distanziamento sociale, all'uso delle mascherine e all'abitudine acquisita di lavarsi correttamente le mani. Che vanno mantenuti" (15).

Bibliografia

1. Istat. Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2. Roma, 3 agosto 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
2. Curtale F. C'era una volta il piano pandemico. Salute Internazionale 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
3. Ministero della salute. Covid-19 – Situazione in Italia. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
4. INMP. Indicazioni operative ad interim per la gestione di persone a elevata fragilità e marginalità socio-sanitaria nel quadro dell'epidemia di Covid-19. Roma: 2020. ISBN: 9788898544240. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
5. Adam D. A guide to R – the pandemic's misunderstood metric. Nature. 2020;583(7816):346-8. [CrossRef](#)
6. Salmaso S. R_0 , un mito da superare. Scienza in Rete 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
7. Cislighi C, blog di. Come far di conto in un'epidemia. Epidemiologia & Prevenzione 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
8. Cislighi C, blog di. R_0 , R_t , RD_t che sono e che significano? Epidemiologia & Prevenzione 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
9. Nirenberg D. Herd immunity: How does it work? Medium. 2019 Dec 19. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
10. HuffPost. Fauci contraddice ancora Trump: "Siamo i peggiori, i numeri non mentono". HuffPost Italia, 6 agosto 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
11. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2488-1. [CrossRef](#)
12. Bucci E. Perché abbiamo meno morti. Facebook, 9 agosto 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).
13. Bartolozzi G. Vaccini e Vaccinazioni (Italian Edition). Edra Versione Kindle;271.
14. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijert JHHM, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for Covid-19: a modelling study. Lancet Public Health. 2020 July 16;5:e452-9. [CrossRef](#)
15. Cicchetti E. Le nostre armi contro il Covid e la guerra (fake) tra esperti. Parla Remuzzi. Il Foglio, 3 luglio 2020. [Online](#) (Data di accesso 10/8/2020).

Rigetto anticorpo-mediato nel trapianto di rene: fisiopatologia, clinica e terapia

Aris Tsalouchos¹, Maurizio Salvadori²

¹Azienda USL Toscana Centro, S.O.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS Cosma e Damiano, Pescia, Pistoia - Italia

²Professore di Nefrologia, già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze - Italia

Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: pathophysiology, clinic and therapy

Introduction. Over the past two decades, our thinking has changed from considering rejection as primarily a T-cell mediated process to the realization that insufficient control of the humoral arm of a recipient's immune system is the factor primarily responsible for the allograft dysfunction and loss. Acute Antibody Mediated Rejection (ABMR) in kidney transplantation is a severe complication that frequently occurs after transplantation and is due either to pre-transplant Donor Specific Antibodies (DSAs) or to de novo DSAs. New techniques to detect DSAs in the recipient serum and advances in the assessment of graft pathology have allowed us to recognize this entity in recent years.

Methods. The treatment of ABMR is a multistep process consisting in the desensitization of the patients with pre-formed antibodies to prevent acute ABMR: in case of acute ABMR, the antibodies are removed from the serum and anti-B cells immunosuppressants are used.

Results and Discussion. Along with our knowledge on acute ABMR, a distinct entity has been recognized: the chronic AMBR. Chronic ABMR is a frequent cause of late graft dysfunction and is characterized by a typical histopathologic feature. The treatment is often difficult and new drugs are now tested to control the disease.

Keywords: Antibody-mediated rejections, Complement activation, Desensitization, Donor specific antibodies, Treatment of antibody-mediated rejection

Il rigetto anticorpo-mediato rappresenta una causa importante di disfunzione del trapianto renale e di perdita dell'organo precoce o tardiva.

Per quanto, generalmente, il rigetto anticorpo-mediato (ABMR) avvenga come risposta immunitaria nei confronti degli antigeni HLA del donatore espressi sulle cellule endoteliali, il AMR può verificarsi anche con anticorpi diretti non contro gli antigeni del sistema HLA, come gli antigeni del gruppo sanguigno AB-0, o a causa di autoanticorpi diretti nei confronti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II.

Tipi di AMR

Si possono distinguere almeno tre tipi di AMR.

Received: September 13, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published online: October 9, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Salvadori
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Largo Brambilla, 3
50134 Firenze - Italia
maurizio.salvadori1@gmail.com

AMR iperacuto

Avviene a causa di anticorpi preformati ad alto titolo nei confronti del donatore (DSA). Si verifica molto precocemente dopo il trapianto. È raro, perché tali anticorpi vengono generalmente rilevati con le tecniche di cross-match pretrapianto.

Si hanno arterite trans murale, edema interstiziale e grave necrosi corticale.

AMR acuto

È sovente dovuto ad anticorpi contro il donatore (DSA) che o sono preformati a basso titolo o si sviluppano dopo il trapianto (1).

Il rigetto acuto umorale (AMR) si verifica nel 5-7% di tutti i trapianti renali.

Si hanno un danno endoteliale con infiltrazione di neutrofili dei glomeruli e dei capillari peritubulari e un edema interstiziale con emorragie. L'identificazione del AMR è divenuta più agevole con il riconoscimento del C4d nelle biopsie.

Rigetto cronico AMR

Gli anticorpi possono anche mediare un rigetto cronico, che è caratterizzato istologicamente dalla glomerulopatia da

trapianto (2). La glomerulopatia da trapianto è caratterizzata da espansione del mesangio, duplicazione della membrana basale e pluristratificazione della membrana basale dei capillari peritubulari. È, in genere, asintomatico nelle prime fasi, ma si possono avere proteinuria in range nefrosico, ipertensione e lenta ma progressiva disfunzione renale. La prevalenza della glomerulopatia da trapianto nelle biopsie protocollari varia dal 5% a un anno al 20% a 5 anni (3).

Fisiopatologia

Gli anticorpi coinvolti sono, in genere, anticorpi diretti contro gli antigeni di istocompatibilità. Tuttavia, meno frequentemente, sono coinvolti anticorpi diretti contro altri antigeni, come i MICA, i MICB, antigeni piastrinici e antigeni del sistema renina-angiotensina (4-6).

Il sistema maggiormente coinvolto è l'attivazione del complemento dovuta al complesso antigene-anticorpo, che porta alla formazione del complesso di attacco della membrana che determina il danno cellulare. Questo soprattutto si verifica a livello endoteliale. Si ha anche un'attivazione piastrinica con formazione di microtrombi. I prodotti complementari C3a e C5a amplificano, poi, il processo flogistico. Gli anticorpi possono anche mediare il danno attraverso vie indipendenti dal complemento, come la citotossicità mediata da anticorpi (ADCC). Questa è, in genere, mediata da cellule natural killer o da macrofagi (7).

Diagnosi di AMR

Secondo la classificazione di Banff (8), il rigetto AMR è definito da una triade che coinvolge la presenza di DSA, la positività al C4d alla biopsia e il danno istopatologico tipico del danno anticorpale.

Il rigetto acuto mediato da anticorpi è classificato in tre tipi:

- Classe I: presenza di necrosi tubulare acuta (NTA) con minimi segni di flogosi
- Classe II: glomerulite, capillarità peritubulare e microtrombosi
- Classe III: arterite

Il rigetto cronico mediato da anticorpi (cAMR) richiede la dimostrazione di C4d, DSA e almeno uno dei tipici aspetti del danno cronico glomerulare, come il doppio contorno della membrana basale, la pluristratificazione della membrana basale dei capillari peritubulari e la fibrosi interstiziale con atrofia tubulare.

Colorazione del C4d

Il C4d è un prodotto complementare che si forma dalla frammentazione del C4b in C4d e C4c. Si trova normalmente nei reni normali nel mesangio e nel polo vascolare, come

espressione di un normale turn over del complemento. La sua presenza nei capillari glomerulari e/o nei capillari peritubulari è espressione di attività antigene-anticorpo con attivazione complementare a livello endoteliale ed è, quindi, espressione di attacco anticorpale (9).

La presenza di C4d a livello glomerulare in corso di AMR non è, tuttavia, costante, pur essendo significativa la sua presenza. Si possono avere AMR anche in assenza di C4d, il che ha dato origine al concetto di AMR C4d negativi (10).

Trattamento

Molto spesso, il trattamento si avvale di una combinazione di terapie (Fig. 1).

In effetti, molteplici trattamenti sono stati impiegati nella terapia del AMR, come indicato nella Tabella I.

(a) *Immunoglobuline endovena*

Probabilmente agiscono attraverso processi molteplici, come la neutralizzazione degli anticorpi fissanti il complemento, le alterazioni del complemento stesso e la modulazione del fattore Fc.

Vengono usate ad alte dosi (2 g/kg) o a basse dosi (100 mg/kg) per sessione.

(b) *Plasmaferesi*

È efficace nel ridurre la carica anticorpale presente nel siero del ricevente, ma richiede l'uso di altre terapie atte a ridurre la produzione anticorpale. Viene effettuata a giorni alterni, scambiando un volume di plasma con albumina o plasma fresco congelato.

Effetti collaterali consistono in alterazioni della coagulazione spesso collegati al necessario impiego di anticoagulanti.

(c) *Immunoassorbimento con proteina A (IA)*

Non è usato negli Stati Uniti, ma, in uno studio europeo randomizzato e controllato (11), IA si è dimostrato particolarmente efficace nel controllare il AMR.

(d) *Rituximab*

Il Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale anti-CD20, che induce deplezione delle cellule B. Diversi studi hanno impiegato RTX nel trattamento del AMR (12-15).

I risultati sono stati positivi usando dosi differenti di RTX e associazioni farmacologiche differenti.

(e) *Bortezomib*

Il Bortezomib è un inibitore del proteasoma che induce una riduzione dell'attivazione del NF-κB nucleare, arresto del ciclo

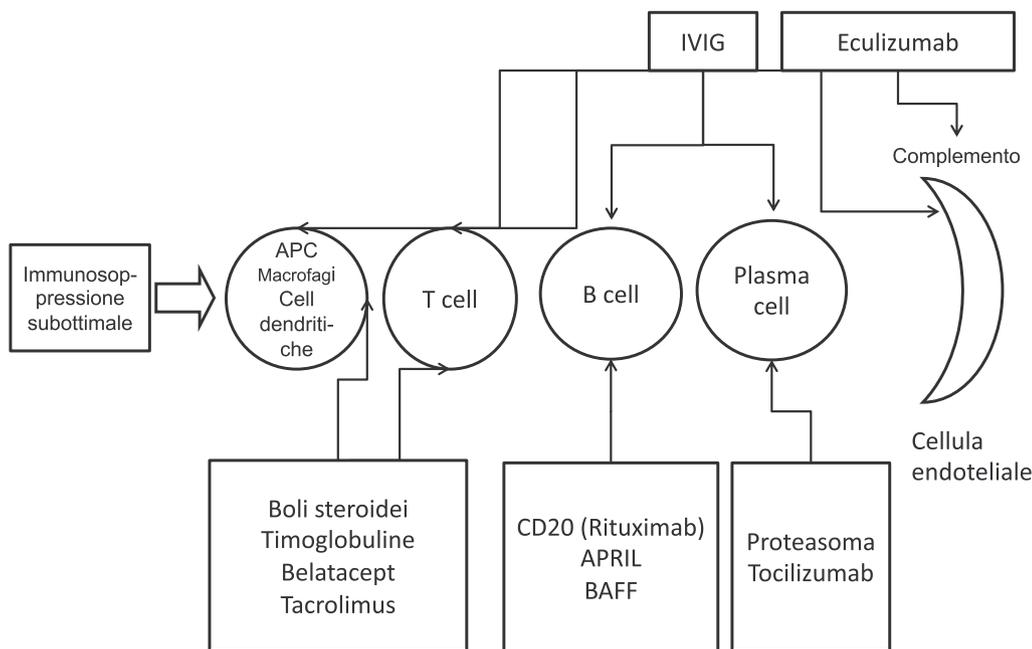


Fig. 1 - Multitratamento del rigetto acuto anticorpo-mediato

Tabella 1 - Modalità di trattamento del AMR acuto

- 1) Rimozione o neutralizzazione di anticorpi: plasmaferesi, immunoassorbimento, immunoglobuline endovena, splenectomia
- 2) Terapie anti-cellule B: Micofenolato mofetil, Rituximab, immunoglobuline endovena, splenectomia
- 3) Terapia anti-plasmacellule: Bortezomib
- 4) Terapia anti-cellule T: Globuline antitimociti
- 5) Passaggio a terapia a base di Tacrolimus
- 6) Inibizione delle fasi terminali del complemento: Eculizumab

cellulare e incremento dell'apoptosi (16). Questa azione è particolarmente pronunciata nelle plasmacellule, per cui il farmaco è usato in forme di AMR resistenti agli altri trattamenti (17,18).

Il suo ruolo nel trattamento del AMR è ancora discusso anche per gli importanti effetti collaterali, come neuropatie, disturbi gastro-enterici e disturbi ematologici.

(f) *Eculizumab*

Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la proteina complementare C5. Inibisce la conversione di C5 in C5b, prevenendo la formazione del complesso che attacca la membrana (C5b-C9). Uno studio prospettico ha documentato una riduzione di AMR e una riduzione della glomerulopatia da trapianto a un anno (19).

(g) *Ruolo delle globuline antilinfocitarie (ATG)*

Le ATG non sono di per sé indicate nel trattamento di AMR. Tuttavia, il rigetto acuto cellulare spesso coesiste con il

AMR. Le globuline antitimocitarie, efficaci nel trattamento del rigetto acuto cellulare, hanno effetti benefici anche sul coesistente AMR. Probabilmente le ATG riducono lo stimolo esercitato dalle cellule T sulle cellule B, portando a una riduzione di produzione anticorpale.

Il rigetto cronico mediato da anticorpi (cAMR) è di più difficile trattamento, se si eccettua l'incremento dell'immunosoppressione.

Recentemente, farmaci monoclonali anti-recettore per l'interleuchina 6, come Tocilizumab e Clarakizumab, si sono dimostrati utili. Il Tocilizumab è stato usato con successo in uno studio non controllato in pazienti con cAMR, DSA e glomerulopatia da trapianto (20).

Il Clarakizumab è, ora, oggetto di uno studio (IMAGINE) attualmente in fase 3 (21).

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Paul Terasaki, Kazuo Mizutani. Antibody mediated rejection: update 2006. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(3):400-3.
2. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. J Am Soc Nephrol. 2002;13(9):2371-80.
3. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. Am J Transplant. 2008;8(3):492-6.
4. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. N Engl J Med. 2007;357(13):1293-300.

5. Kekomäki S, Kyllönen L, Salmela K, Koskimies S, Kekomäki R. Platelet-specific alloantigens in cadaveric renal transplantation. A prospective study. Effect of HPA-5b mismatch in acute vascular rejection of renal allografts. *Tissue Antigens*. 2001;57(2):154-7.
6. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005;352(6):558-69.
7. Lee CY, Lotfi-Emran S, Erdinc M, et al. The involvement of FcR mechanisms in antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2007;84(10):1324-34.
8. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-60.
9. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1046-56.
10. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant*. 2009;9(10):2312-23.
11. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2007;7(1):117-21.
12. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004;4(6):996-1001.
13. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;83(9):1277-80.
14. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009;23(1):63-73.
15. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1099-107.
16. Sadaka B, Alloway RR, Woodle ES. Clinical and investigational use of proteasome inhibitors for transplant rejection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(11):1535-42.
17. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008;86(12):1754-61.
18. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89(3):277-84.
19. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2405-13.
20. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2381-9.
21. IMAGINE (Interleukin 6 Blockade Modifying Antibody-Mediated Graft Injury and eGFR Decline) Clin Gov. Identifier NCT03744910.

L'ecografia del rene trapiantato: caratteristiche specifiche e utilizzo nella pratica clinica

Carlo Maria Alfieri^{1,2}, Marianna Tangredi^{1,3}, Silvia Giuliani^{1,3}, Piergiorgio Messa^{1,2}

¹UOC di Nefrologia, dialisi e trapianto renale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Italia

²Dipartimento di scienze cliniche e di comunità, Università di Milano, Milano - Italia

³Scuola di specializzazione in nefrologia, Università di Milano, Milano - Italia

Ultrasound of renal transplantation: specific characteristics and use in clinical practice

Renal transplantation (RTx) is at the moment the best therapy for end stage renal disease. In recent years, the increase of the global knowledge about immunology and RTx complications allowed a significant increase in the duration of RTx and in patients' survival.

RTx ultrasound gives to transplant clinicians the possibility of carrying out a structural monitoring of the graft from the beginning throughout the duration of the RTx. Then, ultrasound is a first-level method that all clinicians should be able to perform and interpret.

In this paper we will present some basic concepts about the ultrasound image of the "healthy" transplanted kidney, relating them to the main pathological pictures that may occur during a clinical-ultrasound monitoring of the RTx.

Finally, some concepts regarding the use and usefulness of ultrasound with contrast media (CEUS) in the evaluation and the follow-up of RTx will be discussed.

Keywords: CEUS, Echo color Doppler, Renal transplantation, Ultrasonography

Introduzione

Il trapianto renale (TR) rappresenta, a oggi, la migliore opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC). Esso, infatti, oltre a migliorare sensibilmente l'omeostasi generale dei pazienti nefropatici, garantisce ad essi una maggiore sopravvivenza e una migliore qualità della vita rispetto alla dialisi (1).

La migliore conoscenza dei meccanismi immunologici legati alla tolleranza del TR ha permesso un suo crescente sviluppo grazie all'utilizzo di nuovi farmaci immunosoppressori e di una sempre maggiore personalizzazione della terapia anti rigetto; ciò ha determinato non solo un incremento significativo della

durata del TR stesso, ma ha anche reso possibile un'ampliamento del pool di pazienti trapiantabili, che, per la loro complessità clinica, in passato non avevano accesso alla lista di trapianto renale (2).

L'ecografia del rene trapiantato (ERT) è stata introdotta nella pratica clinica all'inizio degli anni '70, mentre lo studio Doppler ha visto il suo ingresso solo successivamente. Con il passare del tempo, queste tecniche hanno assunto sempre più importanza, essendo economiche, non invasive e permettendo l'analisi del TR senza esporlo a rischi di tossicità. L'ERT è ormai ubiquitariamente utilizzata nella valutazione preprocedurale e nell'esecuzione delle biopsie del TR e il suo utilizzo permette una riduzione importante delle maggiori complicanze legate alla procedura (3).

Come vedremo più avanti, la possibilità di effettuare, lungo tutta la durata del TR, un monitoraggio ecografico del *graft* rende l'ERT una metodica di primo livello che ogni clinico che si occupa di TR dovrebbe essere in grado di effettuare e di interpretare.

L'obiettivo di questo lavoro è di presentare inizialmente dei concetti base riguardanti l'immagine ecografica del rene trapiantato sano, rapportandoli, poi, ai principali quadri patologici che si possono presentare nel corso di un monitoraggio clinico-ecografico del TR. Nell'ultima parte del lavoro, infine, verranno trattati alcuni concetti riguardanti l'utilizzo e l'utilità

Received: July 28, 2020

Accepted: September 4, 2020

Published online: October 16, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Maria Alfieri
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Via Commenda 15
20122 Milano, Italia
carlo.alfieri1@gmail.com

dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) nella valutazione e nel *follow-up* del TR.

Ecografia renale del rene trapiantato "sano"

La valutazione ecografica di qualsiasi organo del corpo umano non può esimersi da un'accurata conoscenza dell'anatomia strutturale dell'organo studiato e delle strutture circostanti.

Il rene trapiantato viene solitamente posto in posizione extra peritoneale, a livello della fossa iliaca destra o sinistra. La scelta della sede di impianto è in funzione della storia chirurgica del paziente, delle caratteristiche dei vasi iliaci e delle preferenze dell'operatore chirurgo. L'anastomosi vascolare è solitamente ottenuta con i vasi iliaci esterni.

In caso di un TR da donatore deceduto, l'arteria viene prelevata con un piccolo *patch* aortico in modo da facilitarne l'anastomosi termino-laterale con l'arteria iliaca esterna. In presenza, invece, di un TR da donatore vivente, l'arteria renale è ottenuta totalmente con il rene del donatore ed è anastomizzata direttamente o termino-lateralmente o termino-terminalmente all'arteria iliaca esterna.

In entrambi i tipi di donazione, i vasi venosi vengono anastomizzati termino-lateralmente alla vena iliaca esterna del ricevente.

Infine, l'uretere del donatore viene anastomizzato alla vescica del ricevente attraverso la creazione di una nuova ureterocistotomia (4).

L'ERT, eseguita utilizzando preferibilmente sonde *convex* a banda larga e con frequenza di 3,5-7 MHz, andrebbe organizzata già nelle prime ore post-operatorie e, comunque, possibilmente entro le 24 ore. Essendo il rene trapiantato molto superficiale, è possibile anche ottenere una sua visualizzazione ottimale con sonde lineari *small-parts* da 5-8 MHz.

Nell'immediato post TR, l'ERT permette l'identificazione di eventuali criticità legate alla procedura chirurgica. È importante che l'operatore esegua un'attenta valutazione del *graft* appena trapiantato, valutando, in particolare, le dimensioni e l'ecogenicità, e che si accerti dell'assenza di dilatazioni delle vie urinarie e di raccolte perirenali.

Dal punto di vista morfostrutturale, il rene trapiantato appare molto simile a quello nativo, anche se l'assenza della capsula adiposa perirenale e la sua posizione molto superficiale potrebbero modificarne leggermente le caratteristiche ecogeniche (Fig. 1).

Anche le sue dimensioni sono simili a quelle dei reni nativi, anche se, progressivamente, tendono a incrementarsi per i processi di iperfiltrazione. Il parenchima renale e la differenziazione cortico-midollare sono solitamente ben visibili e caratterizzabili. Il sistema collettore di un TR ben funzionante può apparire lievemente dilatato, anche in relazione alla presenza dello *stent* ureterale JJ, ben visibile ecograficamente grazie alla sua immagine a doppio binario lineare



Fig. 1 - Rene trapiantato con caratteristiche morfostrutturali di normalità. Il parenchima renale è armonicamente ben rappresentato, con ottima differenziazione cortico-midollare e assenza di quadri di idronefrosi, cisti renali o formazioni litiasiche. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

che termina, da una parte, nella pelvi renale e, dall'altra, in vescica. In aggiunta, l'elevata quantità di urina che scorre nelle vie urinarie principali e la perdita di tonicità ureterale derivata dalla sua denervazione sono fattori potenzialmente favorevoli lo sviluppo di idronefrosi moderata.

Lo studio Doppler del TR è altrettanto importante. Particolare attenzione andrà riservata alla valutazione del corretto flusso a carico delle arterie iliache, dell'anastomosi e della corretta vascolarizzazione all'interno del TR, con misurazione dei principali indici di flusso. Già in questa fase, le analisi color Doppler e, in particolare, il power Doppler possono essere molto sensibili nell'escludere la presenza di stenosi iliache/renali e di trombosi arteriose o venose, qualora ve ne sia il sospetto clinico (2).

Come si può ben apprezzare nella Figura 2, i vasi del TR sano sono certamente ben rappresentati, spesso addirittura in maniera migliore rispetto al rene nativo.

L'arteria renale normale è caratterizzata da una curva spettrale monofasica, con componenti diastoliche discrete. Andando più in periferia, la curva spettrale si caratterizza sempre per un tracciato a bassa resistenza, ma fortemente influenzato dalle condizioni generali del microcircolo arterioso del TR. Va effettuata un'accurata e globale valutazione degli indici di resistenza (IR), con valori normali che dovrebbero assestarsi sempre uniformemente sotto 0,8, campionando quante più zone possibili del TR.

Ecografia renale nei principali quadri patologici

Come detto in precedenza, l'ERT rappresenta un punto cardine nella valutazione e nel *follow-up* del TR. In particolare,

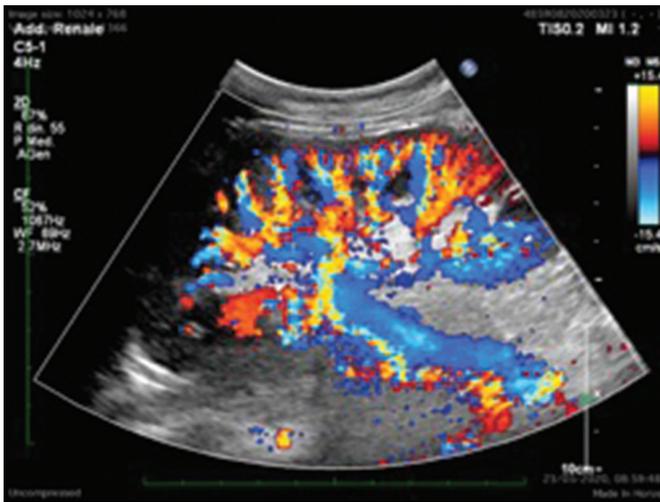


Fig. 2 - Studio color Doppler del rene trapiantato già presentato nella Figura 1. È possibile apprezzare la florida e uniforme rappresentazione vascolare del *graft*, così come l'anastomosi iliaco-renale. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

la modificazione di alcune immagini o di alcune caratteristiche ecografiche del rene trapiantato può essere d'aiuto, in presenza di un sospetto clinico legato ad anomalie biochimiche e /o urinarie, nel confermare la presenza di patologie acute o croniche a carico del TR. In alcune circostanze, inoltre, l'ERT può essere utilizzata come un utile strumento di *follow-up* terapeutico.

Nei prossimi paragrafi verrà descritto il ruolo dell'ERT nella valutazione, nella diagnosi e nel *follow-up* dei principali quadri morbosi del TR, suddivisi schematicamente in:

- alterazioni parenchimali;
- alterazioni vascolari;
- alterazioni urologiche;
- raccolte perirenali.

Alterazioni parenchimali

Le alterazioni parenchimali sono sicuramente le problematiche più frequenti durante un TR. Clinicamente si manifestano spesso solo con anomalie biochimiche e/o urinarie, quindi, nelle prime fasi post TR, con una ritardata ripresa della normale funzione renale, mentre, nelle fasi successive, con un incremento degli indici di ritenzione azotata, associato o meno alla presenza di proteinuria (5).

Nell'ambito delle anomalie parenchimali, i quadri di più frequente riscontro sono la necrosi tubulare acuta (NTA), il rigetto (acuto o cronico) e il danno legato alle terapie immunosoppressive, in particolare agli inibitori della calcineurina, e alle infezioni.

La necrosi tubulare acuta è un rilievo sempre più frequente nella pratica clinica. Essa si verifica soprattutto nel trapianto

da donatore cadavere e, solitamente, si risolve in circa 15-45 giorni. Diversi fattori concorrono allo sviluppo di una NTA. L'importanza maggiore sicuramente ricade sull'ischemia a cui il *graft* viene esposto, ma, potenzialmente, può anche essere legata a ipotensioni marcate nell'immediato post trapianto. L'ERT, sfortunatamente, non mostra caratteri di specificità nell'identificare una NTA. Spesso l'operatore può rilevare solo un modesto ingrandimento globale del rene, associato a una discreta alterazione dell'ecogenicità del parenchima e delle piramidi renali. Frequentemente si possono evidenziare, all'analisi color Doppler, alterazioni del flusso diastolico, con una sua riduzione e un consensuale incremento degli IR e degli indici di pulsilità a carico dei vasi interlobari. C'è da dire, in ogni caso, che queste alterazioni possono presentarsi similmente anche in presenza di una trombosi della vena renale o in quadri di severi rigetti.

Il rigetto e la sua diagnosi precoce rappresentano a oggi un'importante sfida per i centri trapianto. Scolasticamente, si possono distinguere tre diverse forme di rigetto: rigetto iperacuto, rigetto acuto e rigetto cronico. La distinzione tra le diverse forme è legata essenzialmente alla tempistica rispetto al TR. Il rigetto iperacuto insorge entro 24 ore dal TR, richiedendo l'espanto immediato del trapianto. Il rigetto acuto è una forma che si manifesta nell'arco delle prime settimane post trapianto, mentre il rigetto cronico è caratterizzato da un progressivo deterioramento funzionale del rene a partire dal terzo mese (6). L'ERT, in questo caso, può essere molto d'aiuto in presenza di un sospetto clinico, specialmente in quei casi in cui sia stato valutato ecograficamente il rene precedentemente. Infatti, il rilievo di un significativo ingrandimento dimensionale con aspetto globoso del rene associato a una significativa variazione dell'ecogenicità parenchimale può far sospettare in maniera importante un rigetto acuto. Il Doppler può rilevare elevati indici di resistenza al flusso, con valori $>0,9$. Contrariamente al rigetto acuto, l'aspetto ecografico del rigetto cronico, che, a oggi, rappresenta la causa principale di perdita di TR a lungo termine, non è tipico e può variare da una situazione di normalità a quadri di franca iperecogenicità, associata ad assottigliamento della corticale e a una riduzione significativa della vascolarizzazione parenchimale intrarenale.

Questi rilievi, inoltre, rendono difficilmente eseguibile la biopsia del rene trapiantato per l'alto rischio di complicanze procedurali.

Il danno legato alle terapie immunosoppressive e, in particolare, agli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) è causato dalla vasocostrizione a carico dell'arteriola afferente dei glomeruli procurata da questi agenti e dalla stimolazione di processi pro fibrotici intrarenali ad essi legati. Il danno acuto, determinato da alti livelli dei farmaci nel sangue, può essere saltuariamente evidenziato ecograficamente, con un incremento significativo degli indici di resistenza e una riduzione nella brillante vascolarizzazione caratteristica del rene trapiantato sano. Evidentemente, un danno cronico legato a questi farmaci sarà caratterizzato dall'iperecogenicità

del parenchima renale e da quelle caratteristiche ecografiche che sono tipiche dei quadri di nefropatia cronica avanzata.

Il ruolo dell'ecografia nella diagnostica delle patologie infettive renali è piuttosto controverso. Ciò che deve guidare l'ecografista in senso infettivo è sicuramente un sospetto clinico, caratterizzato da una febbre di origine sconosciuta, magari associata a dolore a carico del rene. A volte, però, i pazienti possono anche essere asintomatici e apiretici, in quanto la terapia immunosoppressiva potrebbe in parte limitare o nascondere le evidenze di un processo infettivo (7). In ogni caso, come nel rene nativo, l'aspetto ecografico delle infezioni del rene trapiantato è abbastanza variabile e aspecifico. Gli aspetti ecografici prevalenti della pielonefrite sono caratterizzati da un rene che può apparire globoso, con un modesto ispessimento del grasso perirenale e, spesso, un incremento dell'ecogenicità parenchimale determinato dall'estensione del processo infiammatorio nel rene. Nel parenchima renale, inoltre, è possibile spesso apprezzare focali lesioni isolate o multiple lesioni iperecogene che sovvertono la struttura della corticale e, conseguentemente, alterano il disegno parenchimale. L'ecografia può essere di notevole aiuto nell'identificazione di ascessi renali, che possono presentare una complessa forma cistica anecogena o iperecogena in presenza di materiale corpuscolato. Procedure eco-guidate o TC-guidate possono essere utilizzate per drenare in sufficiente sicurezza tali lesioni (8).

Qualsiasi tipo di nefropatia, sia essa primariamente parenchimale, vascolare o urologica, in fase terminale determina il fallimento del TR. Il trapianto renale non funzionante solitamente viene lasciato *in situ*. L'ERT è importante anche una volta che il trapianto è fallito. È essenziale praticare un monitoraggio stretto delle caratteristiche ecografiche del TR nel corso della progressiva riduzione della terapia immunosoppressiva e, ancora, nel *follow-up* a lungo termine. Rigetti acuti possono manifestarsi e possono rendersi particolarmente pericolosi anche per la vita del paziente, così come, nel lungo termine, lesioni neoplastiche possono svilupparsi sul rene trapiantato ormai non più funzionante. Dal punto di vista ecografico, il rene trapiantato cronico e non funzionante non ha caratteristiche dissimili da quelle di un rene nativo non funzionante: infatti, le dimensioni si riducono progressivamente, viene completamente alterata la differenziazione cortico-midollare e si osserva una globale riduzione della vascolarizzazione intraparenchimale. Spesso si possono presentare degenerazioni cistiche anche particolarmente estese (soprattutto dopo molto tempo dalla ripresa della terapia sostitutiva) e il parenchima può essere sede anche di calcificazioni estese (Fig. 3).

Alterazioni vascolari

Le complicanze vascolari sono probabilmente il gruppo di patologie in cui l'ERT trova la principale applicazione e utilità. Rappresentano un'importante causa di perdita del *graft* e possono essere potenzialmente gravate anche da un alto grado



Fig. 3 - Aspetto ecografico di un rene trapiantato di un paziente rientrato in dialisi. Si noti la quasi completa perdita della differenziazione cortico-midollare, associata alla spiccata iperecogenicità del parenchima renale nella sua totalità. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

di mortalità e morbilità. Nonostante le metodiche di imaging più raffinate, come l'angiografia o l'angio-risonanza, rappresentino sicuramente le metodiche di diagnosi più sensibili e specifiche di tutte le complicanze vascolari, per la sua semplicità e rapidità di esecuzione, l'eco Doppler deve essere sempre eseguito prima di utilizzare metodiche di secondo livello.

La complicanza vascolare più frequente in ambito trapiantologico è rappresentata dalla stenosi dell'arteria renale. Altre complicanze, meno frequenti ma altrettanto importanti, sono la trombosi della vena renale e la trombosi dell'arteria renale.

La stenosi dell'arteria renale del rene trapiantato solitamente dà segno di sé nei primi tre mesi post trapianto (9). La valutazione dell'arteria renale dovrebbe essere effettuata in ogni esame ecografico del rene trapiantato, con particolare attenzione in quei casi in cui vi sia un sospetto clinico. I segni di sospetto sono: 1) presenza di ipertensione molto severa e di recente insorgenza resistente alla terapia medica, 2) presenza di soffio sistolico a livello dei vasi del rene trapiantato e 3) recente peggioramento della funzione renale.

L'arteria renale deve essere mappata utilizzando tecniche color Doppler, valutando l'arteria renale possibilmente in tutta la sua interezza, facendo attenzione alla possibile distorsione del segnale colore da sottocampionamento (*aliasing*) e all'incremento significativo della velocità di flusso. La sensibilità dell'eco color Doppler varia tra l'87% e il 94%, con una specificità compresa tra l'86% e il 100%, con falsi positivi causati dall'ingincchiamento (*kinking*) dell'arteria renale o da compressione estrinseca. Nella Tabella I sono riassunti i criteri diagnostici eco color Doppler di stenosi dell'arteria renale del rene trapiantato (10,11).

Se una stenosi dell'arteria renale è una complicanza vascolare che può dar segno di sé relativamente lentamente,

Tabella I - Criteri diagnostici eco color Doppler di stenosi dell'arteria renale del rene trapiantato

Criteri eco color Doppler di stenosi dell'arteria renale nel trapianto renale	
Criteri diagnostici diretti	Criteri diagnostici indiretti
<ul style="list-style-type: none"> - VPS >2-2,5 m/s - Gradiente trans stenotico (rapporto stenosi/prestenosi) 2:1 - Rapporto tra VPS nell'arteria renale e nell'arteria iliaca >3,5:1 	<ul style="list-style-type: none"> - Scomparsa del picco sistolico precoce (<i>early systolic peak</i>) - <i>Acceleration index</i> <3,0 m/s² - <i>Acceleration time</i> >0,07/s - Riduzione significativa degli IR intrarenali (<0,5)

la trombosi dell'arteria e della vena renale sono due eventi che rappresentano delle vere e proprie urgenze mediche. Entrambe sono abbastanza rare, presentandosi rispettivamente in meno dell'1% e del 5% dei trapianti renali rispettivamente ed entrambe sono complicanze tipiche del primo periodo post trapianto. Inoltre, la presentazione clinica delle due problematiche è abbastanza simile ed è caratterizzata da un'interruzione improvvisa della funzione urinaria, da dolore e da tensione a livello addominale in prossimità del trapianto.

In presenza di una trombosi acuta e totale dell'arteria renale, il rene trapiantato si mostrerà diffusamente ipoecogeno e globoso e le immagini color Doppler mostreranno un'assenza totale di flusso arterioso dalla porzione a valle del trombo fino al trapianto renale. L'organo risulterà totalmente non vascolarizzato. In presenza, invece, di un infarto segmentale del rene trapiantato, si potrà evidenziare nell'area ischemica una massa ipoecogena rispetto al parenchima circostante, con margini mal definiti, delimitati da un orletto iperecogeno. Al Doppler, l'area infartuale avrà la forma caratteristica di un cuneo con apice rivolto verso la capsula renale. Tale area risulterà totalmente priva di segnale Doppler. Così come per la trombosi arteriosa, anche in presenza di una trombosi venosa acuta, il rene trapiantato si presenterà globoso e ipoecogeno e si noterà la perdita della differenziazione cortico-midollare. Del materiale trombotico potrà facilmente essere visualizzato nella vena renale. Si noterà, inoltre, una riduzione significativa della componente diastolica con un incremento importante dell'indice di resistenza fino a valori vicini all'unità.

Se, come detto precedentemente, l'ERT è in grado di aiutare l'operatore nell'esecuzione di biopsie renali, essa è di grandissima utilità nella valutazione delle complicanze determinate dalla procedura. La presenza di fistole artero-venose può riscontrarsi relativamente frequentemente (1%-16% delle biopsie renali). La formazione di una fistola artero-venosa è legata alla puntura sia della parete arteriosa che della parete venosa di due vasi intraparenchimali, che determina, quindi, una comunicazione tra i due vasi. All'analisi color Doppler si visualizzerà un'area di flusso turbolento e di *aliasing* con una velocità molto elevata e dei bassi indici di resistenza. È importante il monitoraggio di queste alterazioni nei giorni successivi alla procedura, in quanto esse possono

aumentare di volume, rompersi o determinare un'ischemia significativa vascolare a valle. In questi casi, è opportuno valutare radiologicamente con esami con mezzo di contrasto le caratteristiche della fistola e procedere, eventualmente, alla sua embolizzazione.

Alterazioni urologiche

La maggior parte delle complicanze urologiche si verifica nei primi momenti post trapianto e, comunque, entro i primi 3-6 mesi dall'intervento. Una valutazione ecografica può permettere una diagnosi precoce e l'attuazione di processi terapeutici medici e chirurgici risolutivi.

Tra tutte le complicanze urologiche, l'ostruzione urinaria, che si manifesta clinicamente con un peggioramento aspecifico della funzione renale, è, di certo, il quadro di più frequente riscontro e il quadro in cui l'ERT ha un ruolo diagnostico principale (12) (Fig. 4).

Nel paziente portatore di rene trapiantato, la maggior parte dei quadri ostruttivi è legata a problemi coinvolgenti il terzo distale dell'uretere. Nelle prime fasi post trapianto, un edema a carico dei tessuti anastomizzati o la presenza di coaguli possono rendere difficoltoso il corretto scorrimento dell'urina in vescica attraverso un uretere denervato e, quindi, tendenzialmente ipototonico. Inoltre, alterazioni della perfusione ematica del terzo distale dell'uretere, soprattutto in presenza di ureteri molto lunghi, possono, alla lunga, determinare quadri di stenosi ureterale. L'ERT, oltre a mostrare un quadro di idronefrosi, può permettere di valutare il ruolo nello sviluppo dell'idronefrosi di eventuali raccolte perirenali (linfoceli, ematomi) (13). Occasionalmente, l'ostruzione delle vie urinarie può essere determinata da una calcificazione



Fig. 4 - Rene trapiantato con caratteristiche di moderata cronicità. Presenza di moderata dilatazione delle vie urinarie che coinvolge in maniera particolare il calice renale superiore. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

dello *stent* ureterale posizionato subito dopo il trapianto renale e che dovrebbe essere rimosso entro il secondo mese post trapianto.

L'incidenza di una litiasi clinicamente rilevante nel TR si attesta intorno all'1% (9). Rispetto alla popolazione generale, i pazienti portatori di TR presentano numerosi fattori di rischio (iperparatiroidismo persistente, ipercalcemia, ipercalcemia) che li espongono a un maggiore rischio di sviluppo di calcolosi renale, nella maggior parte dei casi di ossalato/ fosfato di calcio (14). Così come nel rene nativo, anche in quello trapiantato l'ecografia rileverà la presenza di un'immagine iperecogena, solitamente ben definita, caratterizzata dal classico cono d'ombra e al cosiddetto "effetto Arlecchino" (*twinkling artefact*). Essendo il rene trapiantato denervato, il paziente difficilmente presenterà quadri clinici di franche coliche renali, quindi un semplice peggioramento improvviso della funzione renale potrebbe incrementare il sospetto della presenza di calcolosi.

Uno stretto *follow-up* ecografico del rene trapiantato può permettere anche l'identificazione precoce di formazioni solide quali tumori e cisti renali. A causa dell'immunosoppressione, necessaria, a cui i pazienti sono esposti, l'incidenza di tumori solidi, specialmente della pelle, e di tumori ematologici è maggiore che nella popolazione generale. Consensualmente, rispetto alla popolazione generale, in questi pazienti è riportato un incremento significativo della prevalenza di adenocarcinomi renali sia a carico del rene trapiantato che a carico dei reni nativi, che andrebbero, quindi, sempre valutati in occasione dell'ERT. Il sospetto clinico ed ecografico non può esimersi dalla successiva esecuzione di tecniche di imaging di II livello, quali CEUS ed esami tomografici, per ottenere una migliore caratterizzazione delle lesioni. Ecograficamente, l'adenocarcinoma renale si presenta come una piccola neoformazione nodulare, soprattutto iperecogena, disomogenea per la presenza di aree necrotiche al suo interno, ma ben distinguibile dal restante parenchima renale.

Il riscontro di cisti renali è, invece, molto frequente nel rene trapiantato (Fig. 5).

Le cisti, che vanno ben caratterizzate fin dai primi riscontri ecografici per attuarne, poi, un *follow-up* ecografico, possono essere già presenti nel rene al momento della donazione oppure possono formarsi negli anni successivi al trapianto. Queste cisti possono distribuirsi ubiquitariamente nel parenchima renale. È importante, in ogni caso, attuarne uno stretto monitoraggio per identificarne eventuali modifiche strutturali potenzialmente in senso neoplastico.

Raccolte perirenali

Il riscontro ecografico di raccolte fluide perirenali è piuttosto frequente, soprattutto nelle fasi immediatamente successive al trapianto. Le raccolte renali più frequenti sono l'ematoma, il linfocele, l'urinoma e l'ascesso. La rilevanza clinica di queste formazioni è legata alle loro nature, alle loro



Fig. 5 - Rene trapiantato caratterizzato dalla presenza di due cisti renali semplici a carico del polo superiore e del polo inferiore. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

dimensioni e alla loro sede. Come vedremo, l'ERT permette una loro caratterizzazione abbastanza precisa ed è, quindi, utile nella loro differenziazione. Inoltre, come per molte altre anomalie, ne permette un *follow-up* successivo.

Gli ematomi perirenali sono riscontri abbastanza frequenti e, solitamente, sono localizzati nel tessuto sottocutaneo o intorno al trapianto stesso. Ecograficamente, l'ematoma si presenta come una formazione ben definita, inizialmente iperecogena, che, poi, organizzandosi con il tempo, tende a ridursi di ecogenicità. La maggior parte degli ematomi post-chirurgici ha una risoluzione spontanea, ma un monitoraggio ecografico quotidiano è raccomandato per definirne eventuali modifiche dimensionali ed eventuali compressioni sul rene trapiantato.

Ancora più frequente dell'ematoma è sicuramente il linfocele (Fig. 6), il cui riscontro può essere presente fino nel 20% dei pazienti trapiantati nei 2-3 mesi post trapianto.

A differenza dell'ematoma, il linfocele, determinato dallo stitico di vasi linfatici dei vasi iliaci e/o del rene trapiantato, presenta delle caratteristiche prettamente anecogene. Appare come una raccolta similcistica rotondeggiante e, a volte, sepimentata. Può andare in diagnosi differenziale con altre formazioni perirenali, come, per esempio, l'urinoma. In tal caso, un drenaggio della raccolta seguito da una valutazione della creatinina e del potassio nel liquido aspirato (sovrapponibile ai liquidi sierici nel caso del linfocele) può definirne meglio la natura. È molto importante la diagnosi differenziale con l'urinoma, spesso associato a dolore, febbre, contrazione della diuresi e peggioramento della funzione renale. Il progressivo incremento dimensionale della raccolta, associato alle caratteristiche cliniche sopra descritte permette la formulazione di una diagnosi che può ben essere confermata da esami di II livello come l'uro-TC.



Fig. 6 - Riscontro ecografico di un voluminoso linfocele in un paziente sottoposto a trapianto renale in 6ª giornata post trapianto. Il linfocele non sembrerebbe attuare compressioni a carico delle vie urinarie e dei principali vasi sanguigni. (Personal image, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)

Ascessi peri-trapianto non vengono osservati molto frequentemente e spesso si sviluppano nell'arco delle prime settimane post TR. L'ERT non è sempre in grado di differenziare l'ascesso dalle altre possibili raccolte perirenali. Questo perché l'ascesso può assumere, a seconda della sua composizione, un aspetto ecografico piuttosto variabile. Solitamente può apparire come una massa di raccolta fluida con, all'interno, setti o detriti oppure come una massa similsolida con, all'interno, materiali riflettenti iperecogeni (*comet-tail*) o coni d'ombra, determinati dalla presenza di gas all'interno. L'esecuzione di una TC può essere più utile nella caratterizzazione della lesione.

La CEUS nello studio del rene trapiantato

Le caratteristiche strutturali e la posizione anatomica in cui si trova il rene trapiantato lo rendono un organo potenzialmente ben studiabile con la CEUS. Inoltre, la possibilità di utilizzare un esame con contrasto non nefrotossico anche nelle prime fasi post trapianto fa della CEUS una metodica molto interessante nella gestione del TR.

Così come il rene nativo, il rene trapiantato è riccamente vascolarizzato e riceve una gran quota di sangue (circa il 10-15% della portata cardiaca). In seguito all'infusione del mezzo di contrasto, è possibile ottenere una visualizzazione progressiva ma totale di tutto l'albero vascolare renale, partendo prima dai vasi di maggior calibro, per, poi, visualizzare anche i vasi più piccoli. È, quindi, ovvio che la CEUS, al momento, abbia l'indicazione principale nello studio di patologie vascolari renali, come la necrosi corticale o l'infarto renale, e nello studio di tutte le alterazioni in cui può essere

presente una modificazione della vascolarizzazione strutturale renale, come, per esempio, cisti renali o masse solide. Lo studio più specifico dell'arteria e della vena renale, specialmente per quadri di trombosi maggiori, vede ancora oggi ben caratterizzato e ben definito l'uso del color Doppler. Pertanto, nello studio di queste anomalie, a oggi, la CEUS non ha ancora trovato spazio sufficiente. È, inoltre, oggetto di studio il possibile ruolo della CEUS quantitativa nella discriminazione delle diverse patologie parenchimali e nella predizione dell'outcome renale a lungo termine. I dati oggi presenti in letteratura sono ancora insufficienti e spesso contrastanti.

Conclusioni

L'ecografia del rene trapiantato rappresenta ormai una pratica ben stabilizzata nella maggior parte dei Centri nefrologici che trattano pazienti trapiantati.

Le sue applicazioni nel paziente portatore di trapianto renale sono massimali e sicuramente, con l'utilizzo delle nuove metodiche contrastografiche, potranno, in futuro, ottenere uno sviluppo maggiore.

La vera speranza per il futuro è di poter ottenere anche una migliore e più precisa caratterizzazione ecografica di alcuni quadri patologici più specifici del paziente trapiantato (per esempio, rigetti), in modo da poter utilizzare questo esame strumentale non solo in senso diagnostico specifico, ma anche nell'attuazione di diagnosi precoci.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1983;308(26):1553-58.
2. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2009;9(4 Pt 2):894-906.
3. Granata A, Clementi S, Londrino F, et al. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound.* 2014;18(2):101-7. Published 2014 Apr 11.
4. Greco F, Alba S, Fornara P, Mirone V. Renal transplantation: technical aspects, diagnosis and management of early and late urological complications. *Panminerva Med.* 2016;58(4):294-303.
5. Irshad A, Ackerman S, Sosnouski D, Anis M, Chavin K, Baliga P. A review of sonographic evaluation of renal transplant complications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2008;37(2):67-79.
6. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. May 30, 2020.
7. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(3):140-7.

8. Eilers E, Moter A, Bollmann R, Haffner D, Querfeld U. Intrarenal abscesses due to *Ureaplasma urealyticum* in a transplanted kidney. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):1066-8.
9. Dodd GD 3rd, Tublin ME, Shah A, Zajko AB. Imaging of vascular complications associated with renal transplants. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(3):449-59.
10. Snider JF, Hunter DW, Moradian GP, Castaneda-Zuniga WR, Letourneau JG. Transplant renal artery stenosis: evaluation with duplex sonography. *Radiology.* 1989;172(3 Pt 2):1027-30.
11. Samhan M, Al-Mousawi M, Hayati H, Abdulhalim M, Nampoory MR. Urologic complications after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(7):3075-6.
12. Bennett LN, Voegeli DR, Crummy AB, McDermott JC, Jensen SR, Sollinger HW. Urologic complications following renal transplantation: role of interventional radiologic procedures. *Radiology.* 1986;160(2):531-6.
13. Di Carlo HN, Darras FS. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(4):306-11.
14. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol.* 2010;23(Suppl 16): S175-81.

Sulla morte incurabile

Francesco Burrai¹, Stefano Cabula², Valentina Micheluzzi³

¹SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Sassari - Italy

²Assessorato dell'igiene e sanità e dell'assistenza sociale, Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari - Italy

³Cardiochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, Sassari - Italy

On incurable death

Death is incurable. It precedes, transcends and overcomes any possibility of cure. Medicine cures, but leaves man's fundamental event, his death, without cure. After a lifetime of treatment, everyone dies, even those who have used all kinds of treatments, so as not to die. Molecules, surgery, nuclear medicine, technology are not and will never be adequate for death. What can be appropriate for death? Not the escape, but the awareness of its existence, in every minute of the short earthly passage. But how? Man has always used artistic expression, not science, as a way of seeing death. Literature, cinema, theater are human inventions that go through death, and in this article we expose some artistic productions that cure our existence from the "Incurable".

Keywords: Cinema, Literature, Death, Theater, Humanism

Introduzione

Il mutamento delle condizioni sociali intervenuto in seguito agli stravolgimenti delle abitudini quotidiane ha indotto le scienze empiriche e quelle umanistiche a incrociare il loro ambito semantico e, quindi, a riflettere su un nuovo concetto di benessere. In particolare laddove la politica deve rispondere a esigenze dell'uomo sotto la sua qualifica di cittadino, la medicina deve rispondere alla domanda dell'uomo nella sua condizione di malato.

Curare il corpo malato significa avere un corpo affetto da una qualche patologia e la medicina persegue il suo scopo nella direzione di una guarigione o di una riduzione o di un controllo della patologia, soprattutto allo scopo di sottrarlo alla morte.

La questione della morte è il centro della questione. Affidare la "cura del corpo" perché lo si sottragga alla morte, soprattutto nei pazienti al termine della loro vita, attraverso la potenza della tecnologia medica, è molto evidente nell'era contemporanea.

Ma la questione non dovrebbe essere posta nei termini di lotta tra tecnologia e morte, lotta nella quale la tecnologia appare l'ausilio esistenziale per allontanare da sé l'idea di una fine, ma, al contrario, la questione dovrebbe essere affrontata in termini di presa di coscienza della propria condizione indipendentemente dalla quantità di tempo che una macchina può "garantire" a un malato al termine della sua vita.

Dunque, il punto è la preparazione personale ad affrontare la morte e a riconoscerla come momento della vita. Questa visione è tipica delle arti, soprattutto in ambito letterario, cinematografico e teatrale. In questo articolo, abbiamo scelto alcune opere che mostrano diverse visioni sull'evento morte.

Modi di morire

Iona Heath, medico inglese, nel suo testo "*Modi di morire*" (1), offre una visione chiara del rapporto che si instaura tra medico, infermiere e paziente morente e su come si può affrontare la morte senza negarla. In "*Modi di morire*" nascono domande fondamentali: come mai la nuova idea dell'affrontare la morte riguarda il morire bendati? Perché è valutata positivamente l'idea di poter morire senza accorgersene? Siamo effettivamente così impreparati all'idea di dover morire al punto da ritenere la morte qualcosa dalla quale fuggire? E soprattutto, perché voler guardare la morte da lontano, come se fosse un evento a noi estraneo e che non ci apparterrà fino a quando non ne saremo coinvolti?

La morte non può essere interpretata come un evento che si scinde dalla vita, le due dimensioni si intrecciano

Received: October 30, 2020

Accepted: November 1, 2020

Published online: December 7, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Dottor Francesco Burrai

SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo

ATS Sardegna, Sassari - Italy

francesco.burrai@atssardegna.it

inevitabilmente nell'esistenza della persona. La maturazione di un essere umano passa necessariamente attraverso l'idea che, prima o poi, la vita (la data non è concessa a nessuno) avrà un termine. Mantenere un proprio equilibrio psico-fisico passa per la "presa di coscienza" dell'evento morte, la quale non è un'esperienza ma è un momento della vita, da sempre e per sempre. La nostra nascita fa esistere la morte.

Allora, perché proprio in ospedale la dimensione "morte" viene rimessa in discussione alla luce di quelle che sono le più importanti risorse tecnologiche al servizio della scienza medica? Una trasformazione radicale che è entrata nella nostra società, nell'inconscio collettivo, è l'idea del non morire più di vecchiaia, vale a dire senza intervento dell'uomo, ma che la morte, in particolare la morte all'interno degli ospedali, avvenga solo dopo il fallimento di trattamenti terapeutici.

Ma, prima della morte, molto spesso sono presenti il dolore, gli stati d'angoscia. Il filosofo Hans George Gadamer ha affrontato il discorso sulla morte e sul morire prendendo in esame il grande tema di come poter condurre e di quanto sia difficile per un sanitario accompagnare la persona alla sua morte. Fino a che punto il sanitario può gestire le sofferenze e, al contempo, non minare la dignità di un uomo sul punto di morire? Come intervenire in questo meccanismo di presa di coscienza, senza sottrarre alla personalità del morente nessuna delle sue acquisizioni e convinzioni personali (2)?

La scienza biomedica, attraverso la farmacologia e la tecnologia, ha preso in mano la condizione della persona che sta morendo, riducendone le sofferenze e il dolore.

Il filosofo Gadamer si chiede, a questo punto, quanto questi interventi impediscano al paziente di vivere lucidamente la propria morte.

L'assistenza con protocolli e procedure è presente nella fase del morire, ma, spesso, i sanitari si nascondono dietro questi strumenti, oggettivi, "freddi", cercando di allontanare gli aspetti soggettivi, "caldi", che pervadono ogni istante di quella fase. Se non ci si nasconde, la morte, allora, non è più un evento sporco, inquietante, ma può essere una fase utile al compiersi del processo di consapevolezza di due persone, l'assistente e l'assistito. Gli ultimi istanti di una persona possono essere un'occasione per spingersi oltre la propria condizione, per tentare di comunicare su ciò che è impossibile conoscere.

Una ricerca del legame e del contatto è una manifestazione di come ci sia la necessità di guadagnare ogni istante con l'altro. Si manifesta, così, l'intenzione di una conoscenza dell'altro, del suo stato, per conoscere il nostro, al limite ultimo della vita.

Parla con lei

Altro aspetto interessante della relazione sanitario-paziente, sottolineata nel film di Pedro Almodóvar *"Parla con lei"* (3), è quello relativo al ruolo della speranza nella gestione di un caso estremo. Avere a disposizione la forza di volontà

per portare avanti caparbiamente una terapia è un aspetto complesso, alle volte più complesso per chi assiste che per chi è assistito. Nei casi di malati che sono prossimi al morire si tratta di un aspetto piuttosto ambiguo, perché chiama in essere aspetti della dinamica di accettazione ancora più complessi. L'accettare che qualcuno debba morire significa, in realtà, proprio mettere da parte ogni speranza e smettere di credere nel "miracolo" della scienza. Riuscire a nutrire il morente di "normalità" risulta una terapia probabilmente più adeguata del mentire in merito ad aspettative di vita in realtà estremamente ridotte. Ci sono, certamente, aspetti della fase terminale della vita che risultano particolarmente complessi da gestire, come, per esempio, il decadimento del corpo del morente, per il quale si prova una sorta di distacco: un corpo che non reagisce più a stimoli, che non è più in grado di manifestare espressioni, emozioni, percezioni. Un errore di approccio potrebbe, appunto, essere il considerare il morente come una persona che prima "era" in un certo modo, mentre adesso "è" in un modo completamente diverso, irriconoscibile. Dire "non è più lui" di qualcuno che si trova sul punto di morire è un modo, da parte del sano, di prendere le distanze con il problema dell'estinzione di un'esistenza, che viene considerata conclusa ancora prima del fatto reale.

La morte amica

Marie De Hennezel, psicologa e psicanalista dell'unità di cure palliative presso l'ospedale della città universitaria di Parigi, pratica, con i suoi pazienti, una disciplina ancora poco nota, che è l'aptonomia, una tecnica basata sull'utilizzo del tocco tattile affettivo. Nel suo libro *"La morte amica"* (4), ci offre una riflessione sull'assistenza sia medica che infermieristica a persone ricoverate nel centro di cure palliative. L'obiettivo è quello di spiegare come il momento della morte possa essere vissuto in maniera completamente diversa, dove la ricerca di un contatto da parte della persona con l'intera équipe ospedaliera è una costante ed è il fulcro per questo centro di cure palliative. Una visione solo oggettiva del mondo crea un mondo in cui si ricerca poco il contatto con l'altro. In un ambito oggettivo come quello medico ospedaliero, dove si "maneggiano" e si "aggiustano" corpi, si dimentica, a volte, ciò che può sentire l'altra persona. La qualità dell'assistenza e il livello di attenzione che imprimiamo in un qualsiasi tipo di cura e di intervento sanitario invasivo o meno, doloroso o sopportabile che esso sia, possono essere attenuati dalla ricerca di un contatto empatico con la persona e, allora, anche l'intervento più aggressivo potrebbe essere percepito diversamente e diventare più tollerato. Il tocco del sanitario e il contatto con la persona sono fondamentali per la qualità dell'intervento e il benessere del paziente. Tutti gli interventi di routine assistenziale, dalla mobilitazione del paziente, all'igiene, alle medicazioni, sono vissuti dai malati molto sofferenti come torture, portandoli a manifestare il desiderio di un'interruzione delle "torture/cure".

Un esempio di intervento umanizzante, in queste situazioni, è rappresentato dalla collaborazione di due persone, che, essendo in possesso di competenze specifiche, possono “l’una prestare la presenza affettuosa e attenta, mentre l’altra effettua le cure con tutta la competenza necessaria” (4).

La morte di Ivàn Il’ic

La dimensione del morire è narrata in modo chiaro e lucido da Tolstoj in “*La morte di Ivàn Il’ic*”. Nella parte finale del testo, il personaggio soffre per sé, ma riconosce che la sua morte sarà un alleviamento delle pene di chi rimarrà in vita: “Risparmiare loro e risparmiare se stesso da quelle sofferenze” (5).

Il tempo che scorre tra chi sta vivendo la morte, Ivàn, e chi assiste è molto differente.

Il morire come viene descritto in molti testi letterari, così come viene vissuto dai pazienti, si presenta quasi sempre con il sentire una stanchezza infinita, uno sfinimento e nessun orizzonte fino al declino finale del corpo.

Tolstoj, in “*La morte di Ivàn Il’ic*”, nel descrivere l’apprisimarsi della morte del protagonista, descrive la morte di un uomo colto da una malattia. Il grande pensatore Russo considera “normale” la comparsa della malattia nella vita, mentre, in una certa visione medica, viene considerata una complicanza dello stato “normale” della vita. Tolstoj descrive in modo dettagliato gli odori della malattia e quelli del morire, il processo di deterioramento del corpo e l’aria pesante della stanza del malato, che è diversa dall’aria della stanza del sano. Descrive minuziosamente e con abbondanza di dettagli come qualsiasi cosa in quella stanza assuma un’altra forma, un altro odore, indugia sulle riflessioni di chi si accinge a morire e indugia su quelle di chi assiste il morente e attende l’inevitabile momento finale, con lo sgomento di chi si sente del tutto estraneo a quanto sta osservando, come uno spettatore che mai prenderà la parte del protagonista nella tragedia del dialogo tra vita e morte.

Perché dare così tanta importanza al momento della morte? In Tolstoj la morte viene presentata come il climax fatalisticamente predestinato, in cui c’è una relazione tra una certa vita e certi comportamenti, sentimenti, umori, relazioni e una certa specifica morte. Questa idea, che matura entro un contesto religioso e dalle forti connotazioni spirituali, non può che portare il lettore a considerare il momento della morte come il premio o la pena o la conseguenza di una certa vita.

Sette piani

In un breve racconto di Dino Buzzati, “*Sette piani*” (6), la negazione della morte avviene attraverso un continuo rimando di possibilità di guarigione, grazie alle avanzate tecniche di cui è fornito l’ospedale.

L’immagine di Giuseppe Corte, il personaggio principale del romanzo, è quella di uomo affannato da una salute

altalenante, ma che non influenzerà il corso della sua vita. Il suo stato di salute, a detta dei medici, richiede accertamenti specifici, un’eccezionale competenza medica e delle cure e l’assistenza di infermieri altamente specializzati, che si possono trovare solo in uno strano ospedale, bizzarro, a sette piani. L’arrivo del paziente in ospedale è il momento dell’accoglienza, momento fondamentale per una valutazione che è non solo di tipo medico-clinico, ma, soprattutto, relazionale, per stabilire un buon contatto umano con la persona, con una valutazione globale dell’individuo, che si basa sull’osservazione anche del livello di consapevolezza del paziente sul proprio stato di salute. Il contenuto della valigia di Giuseppe Corte è uguale a quello di tutti i pazienti dell’ospedale, che ripongono i propri averi nella stanza di degenza. L’atto di riporre le proprie cose personali rappresenta una speranza, un affidarsi completamente alle competenze, percepite come risolutive, e alla medicina. La medicina che migliorerà il proprio stato di salute fino a una perfetta guarigione. L’ansia e la paura sono scaturite da una discesa all’interno della struttura, e questa discesa è proporzionale al progredire della malattia. La serenità, invece, viene ritrovata ad ogni visita medica oppure durante il colloquio con gli infermieri, che rassicurano il personaggio continuamente sul suo stato di salute, portando alla convinzione che la sua malattia è “*as-so-lu-ta-men-te leg-ge-ra*”.

Questa comunicazione instaura un *orizzonte* o un’illusione prodotta dalla speranza.

The Kingdom

Il regista danese Lars von Trier, in “*The Kingdom*” (7), racconta di un anatomopatologo alle prese con i giovani studenti del corso di medicina, che si avvicinano allo studio di un cadavere. Il cadavere deve essere sezionato. Per l’anatomopatologo l’operazione di dissezione del cadavere implica una specifica sensibilità e una profonda e rispettosa riflessione durante l’atto. Questo approccio è contrario al sentire comune, ovvero di una procedura che potrebbe essere considerata fredda, tecnica e disumana. Il medico accoglie gli studenti con un’espressione molto seria e aspetta gli studenti seduto di fronte a una barella, dove si intravede la sagoma di un corpo umano con i soli piedi scoperti. L’espressione molto seria del medico denota il particolare rispetto che merita la situazione. La scena è formata da un’aula con un medico, diversi studenti e un ospite inconsueto: un cadavere. Prima di iniziare la lezione, l’anatomopatologo scopre a mezzo busto il cadavere. Una studentessa esce rispettosamente ma di fretta dall’aula. L’anatomopatologo rispetta la scelta della studentessa, senza commentare in alcun modo la decisione di abbandonare l’aula, e non lasciando spazio a commenti da parti degli altri studenti. L’anatomopatologo chiama uno studente perché lo raggiunga vicino alla barella e lo studente fa un cenno con il capo che manifesta platealmente un “Proprio a me doveva capitare?” ... Lo studente rimane lontano dal cadavere con le mani in tasca. Dice di non avere paura

del cadavere. Le mani in tasca denotano un'evidente chiusura dello studente rispetto alla possibilità di avere un qualsiasi contatto con il cadavere che gli sta davanti. Lo studente ha mentito: ha paura del cadavere.

Il medico, con il suo atteggiamento, conferisce dignità al corpo morto, il quale rappresenta una dimensione umana, uno stato che interesserà tutti, attraverso l'evento morte. In un'aula di anatomopatologia è presente un dialogo di un vivente con la morte, rappresentata dal cadavere: il cadavere parla della morte, della sua azione e del suo risultato sul corpo.

Questa dimensione produce paura, paura di essere toccati. La lontananza dello studente, prodotta dalla paura di essere fisicamente vicino, troppo vicino, al cadavere è una manifestazione di paura della morte e del suo prodotto, come se quel prodotto non dovesse riguardare, prima o poi, anche lui.

Un aspetto interessante è l'eguaglianza morte-collettività. L'anatomopatologo dice: quando cambiamo posto sull'autobus per non essere a ridosso del nostro vicino, di cosa abbiamo paura? Perché cambiamo posto? Il contatto con il prossimo, in effetti, provoca, in generale, un senso di fastidio. Esiste tra uomini, una distanza fisica critica, oltrepassata la quale il senso di pericolo e di violazione della propria sfera sembra lesa. Ogni volta, prosegue l'anatomopatologo, che un medico indaga con le proprie mani sulla malattia del paziente, sta rompendo quella distanza, quel perimetro difensivo. Se un sanitario evitasse quel contatto o se il paziente evitasse di accettare quel contatto, sarebbe una definitiva vittoria della paura. Nella vita, vincere quella distanza fisica e relazionale dall'altro può condurre a una migliore condizione esistenziale per affrontare la morte degli altri e per l'elaborazione della propria ineluttabile morte.

Il teatro buto

Un esempio di teatro che affronta il tema della morte in maniera del tutto originale è il teatro buto giapponese (8). L'originalità del modo di spiegare il morire e di farlo fruire al pubblico non consiste nel soggetto della rappresentazione teatrale, che, infatti, non *parla* di morte, ma che *rappresenta* il comportamento della morte, come soggetto in azione tra i vivi. Il centro del teatro buto è il corpo dell'attore. Il corpo è, attraverso esercizi di preparazione psico-fisica molto stressanti, portato a un estremo dimagrimento, fino al punto di avere nella realtà le sembianze di un cadavere. Primo punto del teatro buto e della rappresentazione della morte operata attraverso il corpo dell'attore è la bruttezza del corpo. Un corpo vivo, di un attore teatrale classico, è un corpo quanto meno armonioso, se non addirittura bello. La morte invece vuole essere rappresentata attraverso la bruttezza del corpo. Sempre sul corpo si concentra la danza dell'attore. I movimenti del teatro-danza buto non sono agili e armonici. L'attore si muove con lentezza. I movimenti obbediscono a un'armonia del tutto estranea a un corpo vivo e vitale. Mettere in scena la

morte significa mettere in scena corpi che non sono in grado di gestire la vitalità del movimento come un normale corpo vivo. Il primo comportamento dell'attore del teatro buto è la postura. Non rimane mai eretto completamente. L'attore mantiene una postura piegata, le gambe rimangono flesse, quasi storpiate, la schiena è curva. Tutto ciò per manifestare l'incapacità della morte di assumere un contegno tale da passare inosservata tra i vivi.

Che ruolo ricopre, allora, il volto nella danza buto? Esattamente lo stesso che ricopre il corpo. Il volto dell'attore viene privato della sua identità ed è coperto di trucco bianco. Il colore è un chiaro riferimento alla colorazione cerulea propria dei cadaveri: il volto non ha alcuna identità ed è la totalità della morte, che non conosce, appunto, identità. Si ha l'espressione dell'abbattimento di ogni singola identità, accomunata, in questa esperienza estrema, dal livellamento di ogni specificità: ogni essere umano è uguale davanti alla morte. Il modo di morire è l'esperienza che la morte concede all'uomo, ma diventa irrilevante davanti al fatto morte, esperienza non concessa agli uomini. L'attore buto, allora, con il volto truccato di bianco, annulla la propria identità, per chiudere allo spettatore ogni possibilità di concentrarsi su un qualche aspetto legato all'emotività facciale, a parte quella che avrebbe una certa maschera teatrale. L'attore buto, colorando il proprio volto, assume la maschera della morte e la "recita" senza proferire battute: la morte non ha parole, accade e chiude inesorabilmente la vita, che è piena di parole.

Il teatro buto, dunque, non è parlato. La possibilità comunicativa della morte è solo fisica, non parlata. Gli interlocutori privilegiati di questo dialogo della morte che non parla rimangono il medico o l'infermiere, perché sono coloro che devono tradurre il linguaggio del corpo in una "parola", in una "frase". Per esempio, quando il corpo è troppo caldo, sta parlando e "dice" febbre. Dunque, il linguaggio del morire non può essere parlato, ma solo rappresentato, e il corpo del danzatore buto esprime, dunque, tutto quello che la parola non può proferire. Il cadavere, unico soggetto ad avere compiuto "l'esperienza della morte", non parla, ma ha a disposizione il proprio corpo per comunicare.

L'attore buto assume la portata dirompente del fenomeno morte. Il far muovere un corpo morto è un'esperienza scioccante, perturbante. Lo spettatore che fruisce il teatro buto resta molto scosso. Contrariamente al cinema, nel teatro non ci sono effetti speciali, montaggi: rimane lo spettatore da solo, davanti a un attore che ha fatto una scelta di vita radicale, quella di mantenere il proprio corpo in condizioni molto vicine all'anoressia, e lo fa per avere modo di rappresentare un'idea che non può essere confusa con altre: l'idea della morte.

La morte senza cura

Oggetto di studio della medicina è il corpo. Il corpo è il protagonista assoluto di questa disciplina. Corpo nella

condizione di malattia, oggetto di studio fondamentale. Obiettivo molto spesso implicito: corpo che non deve morire. Fallimento della disciplina: la morte. Evitare con tutti gli strumenti possibili e con tutta la tecnologia che si ha a disposizione che un corpo malato divenga un corpo morto. Un corpo morto è utile, però, ai corpi vivi, prima che anch'essi diventino corpi morti. Studiare un cadavere può dare indicazioni utili per lo studio delle patologie. Un cadavere può dare organi per altri corpi. Dignità del cadavere: la morte regala alla scienza la possibilità di studiare la vita e la scienza regala, poi, questa conoscenza alla società e la società trae beneficio da qualcosa che teme.

La morte torna a essere un fenomeno sociale, non solo perché interesserà tutti in quanto stato dell'essere, ma anche in quanto stato a disposizione dell'essere per la lotta della conservazione della specie. Per questa ragione, l'anatomopatologo spiega ai suoi studenti che il corpo su quella barella ci appartiene. Occorre studiare i modi di morire e il cadavere come occasione di conoscenza e di dialogo con l'aspetto conclusivo del ciclo della vita.

Conclusioni

La morte è incurabile. Precede, trascende e supera ogni possibilità di cura. La medicina cura, ma lascia senza cura l'evento fondamentale dell'uomo, la sua morte.

Dopo una vita di cure, tutti muoiono, anche quelli che hanno utilizzato ogni tipo di cura, per non morire. Le molecole, la chirurgia, la medicina nucleare, la tecnologia non sono e non saranno mai adeguate alla morte. Cosa può essere adeguato alla morte?

Non la fuga, ma la consapevolezza della sua esistenza, in ogni minuto del breve passaggio terrestre. Ma come? L'uomo ha sempre utilizzato l'espressione artistica, non la scienza, come via per vedere prima della morte, durante e oltre. La letteratura, il cinema, il teatro sono invenzioni umane che

passano attraverso la morte, che curano la nostra esistenza dall'Incurabile.

Come nel racconto *"Sette piani"* di Dino Buzzati, sembra che, davanti all'idea della fine, tutto debba apparire, come se il morire o, meglio, la morte siano una malattia infettiva, contagiosa, che può contaminare come un'infezione nosocomiale ospedaliera. Allora, l'atteggiamento che assumono i sanitari all'interno del racconto di Buzzati è quello di nascondere i moribondi, di negare con la menzogna la reale condizione di progressione della malattia. Il vano tentativo che si vuole raggiungere è di eludere il pensiero della morte allontanandola da noi, come se il morire fosse un affare che riguarda gli altri. Per dirla con le parole di Lev Tolstoj: "Ma immediatamente, senza sapere neppure lui come, gli venne in soccorso il solito pensiero che la cosa era capitata a Ivàn Il'ic e non a lui e che a lui quella cosa non doveva né poteva succedere" (5).

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Heath I. Modi di morire. Bollati Boringhieri, Torino. 2008.
2. Gadamer HG. Dove si nasconde la salute. Raffaele Cortina, Milano. 1994.
3. Almodóvar P. Parla con lei. Film, Spagna. 2002.
4. De Hennezel M. La morte amica. Grandi Opere, Milano. 1996.
5. Tolstoj L. La morte di Ivàn Il'ic e altri racconti. Oscar Mondadori, Milano. 2010.
6. Buzzati D. Da Il meglio dei racconti di Dino Buzzati, Sette piani. Oscar Mondadori, Milano. 1995.
7. von Trier L. The Kingdom. Film, Danimarca. 1994.
8. Ono K, Ono Y. Nutrimento dell'anima. La danza buto. Aforismi e insegnamenti dei maestri. Ephemera Edizioni, Macerata. 2015.

Cure dialitiche domiciliari. Una frontiera da raggiungere, senza trascurare le criticità

Giuseppe Vanacore¹, Antonio Santoro²

¹Presidente ANED Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto - ONLUS, Milano - Italia

²Direttore Comitato Scientifico ANED Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto - ONLUS, Milano - Italia

Home dialysis treatments. A frontier to be reached, without ignoring critical issues

The National Plan of Chronicity, approved by the Italian State-Regions Conference, refers to the topic of home care, specifying how the fundamental objective of chronic care systems is to keep the sick person at home as much as possible. Currently, home dialysis – both peritoneal and haemodialysis – uses high-quality safe technology systems and allows patients to perform therapy safely at home. ANED wishes to stress that the choice of dialysis treatment, which certainly depends on clinical evaluations, must at the same time consider the psychological and emotional aspects of the patient, the expectations and needs of his life and the social context, aiming at an increasingly personalized and sustainable therapy for patients and the healthcare system.

Keywords: Chronic kidney disease, Home care, Home dialysis, Peritoneal dialysis

Nel periodo di lockdown imposto dalla pandemia COVID-19, alle oggettive difficoltà di contrastare la diffusione del contagio se ne sono aggiunte altre dovute alla tendenza della nostra Sanità di essere incentrata prevalentemente sull'attività ospedaliera a discapito della medicina territoriale e della prevenzione. Si è dovuto constatare che, dove le reti territoriali di cura e i trattamenti domiciliari sono andati in crisi, come è avvenuto in Lombardia, maggiori sono state le difficoltà di fare fronte al coronavirus.

D'altronde, da tempo, continue sollecitazioni, per reinvestire sulla prevenzione e sulla cronicità, provengono dal mondo scientifico, ma anche da significativi settori della politica e dalle associazioni, tra le quali sicuramente ANED. Vi è la consapevolezza che bisogna qualificare ed estendere le cure domiciliari. Il Ministro Roberto Speranza ha prontamente recepito i vari input, sottolineando in diverse occasioni la necessità di aprire una fase nuova, garantendo le risorse necessarie per il Servizio Sanitario Nazionale, per sostenere in particolare un adeguato sistema di cure universalistiche in

modo uniforme sul territorio nazionale, senza trascurare la dignità del paziente e la sua qualità di vita.

Il punto di vista che ANED intende sottolineare, avendo come riferimento di base il Piano Nazionale delle Malattie Croniche (1) e in qualità di Associazione Nazionale di tutti i nefropatici, dializzati e trapiantati, riguarda i **problemi che si accompagnano all'obiettivo della deospedalizzazione delle cure**. A quest'ultima, infatti, occorre affiancare alcune proposte che devono accompagnare la devoluzione delle cure verso il territorio, al fine di una diffusione e di una condivisione maggiori dei pazienti e dei loro familiari.

Il SSN ha, fra i suoi obiettivi, la deospedalizzazione per le cure dei malati cronici. Il Piano Nazionale della Cronicità, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, pone come riferimento il tema delle cure domiciliari, specificando come l'obiettivo fondamentale dei sistemi di cura della cronicità sia quello di mantenere il più possibile la persona malata al proprio domicilio e di impedire o, comunque, ridurre, il rischio di istituzionalizzazione, senza far ricadere sulla famiglia tutto il peso dell'assistenza al malato. Ne consegue che **"il percorso del paziente con patologia cronica deve essere pianificato nel lungo periodo** e gestito in modo pro-attivo e differenziato, per rispondere ai bisogni specifici e prevenire l'insorgenza di complicanze evitabili".

ANED ha partecipato alla stesura del Piano ed è ampiamente a favore delle cure domiciliari per i nefropatici, perché considera positivo, quando possibile e a determinate condizioni, lo spostamento del baricentro delle cure verso il territorio e il domicilio del malato. Questo vale per il paziente con una malattia renale cronica, in cosiddetta terapia

Received: October 27, 2020

Accepted: October 28, 2020

Published online: December 7, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Vanacore
Presidente ANED
Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto - ONLUS
Via Ulrico Hoepli, 3
20121 Milano - Italia
presidente@aned-onlus.it

conservativa, come anche per quello che arriva alla necessità di una terapia dialitica cronica.

I trattamenti dialitici domiciliari, sempre che correttamente indicati, costituiscono **una forma ottimale di terapia** perché, a parità di efficacia depurativa, consentono una migliore riabilitazione del paziente, una migliore integrazione nel contesto socio-culturale in cui vive e la possibilità di mantenere un'attività lavorativa e sociale, consentendo, inoltre, di liberare risorse in termini di posti letto, personale sanitario e attività di supporto (trasporto pazienti verso i centri dialisi, logistica ambientale, stoccaggio materiali), intervenendo, così, su criticità particolarmente rilevanti, senza un impoverimento dell'offerta, ma migliorando l'assistenza sanitaria globale.

Attualmente le dialisi domiciliari, sia peritoneale che emodialisi, utilizzano sistemi tecnologici sicuri di alta qualità, supportati nei centri più avanzati dalla telemedicina, e consentono alle persone affette da IRC di eseguire la terapia sostitutiva in sicurezza, al proprio domicilio (2). Laddove i programmi di educazione e supporto assistenziale consentano al paziente e alla famiglia di superare paure e barriere si ottengono ottimi risultati clinici, con la garanzia di una buona qualità della vita.

La terapia domiciliare è più "versatile" di quella ospedaliera, in quanto consente di variare la durata di ogni singolo trattamento, l'orario nell'arco della giornata e la frequenza settimanale, a seconda delle esigenze cliniche e psico-sociali della persona.

Inoltre, il trattamento domiciliare incide in misura minore sull'attività lavorativa o sulle attività di svago, come le vacanze. Infatti, accade spesso che taluni pazienti in emodialisi, anche giovani, lascino il lavoro perché non compatibile con l'organizzazione dei centri dialisi o rinuncino a recarsi in vacanza per paura di non trovare centri disponibili o per timori legati alla gestione dell'accesso vascolare.

Altro aspetto non trascurabile è di tipo relazionale e motivazionale. Nei pazienti in dialisi presso la struttura ospedaliera più facilmente si sviluppa una dipendenza passiva dagli operatori sanitari, mentre la dialisi domiciliare incoraggia l'indipendenza e l'autonomia del malato, lo responsabilizza e accresce la fiducia in sé e verso le persone che lo assistono.

Rispetto alla dialisi domiciliare, a fronte di innegabili vantaggi, è bene che gli attori del sistema sanitario tengano a mente alcune criticità, da affrontare perché la deospedalizzazione delle cure sia effettivamente positiva per i pazienti.

È noto, infatti, che la dialisi peritoneale non possa essere eseguita da tutti i pazienti che soffrono di insufficienza renale, perché sono necessarie una certa abilità manuale nonché la capacità di prendersi cura di sé a domicilio (3). A meno che una persona non si prenda cura del paziente e non gestisca le manovre di attacco e stacco, nonché la sorveglianza della procedura.

Uno dei principali svantaggi di questa metodica è un'efficienza ridotta e, quindi, deve essere eseguita ogni giorno, e questo, alla lunga, può diventare stressante per il paziente.

Alcuni pazienti possono, poi, accettare con difficoltà la presenza di un sottile tubo (catetere) posizionato chirurgicamente e lasciato in modo permanente a livello addominale (pancia), anche se, di norma, è nascosto sotto i vestiti.

Ancora più complesso il quadro dell'emodialisi domiciliare (HHD): dagli anni 2000, l'interesse intorno a questo approccio è in crescita grazie allo sviluppo di apparecchiature sempre più "maneggevoli", ai risultati di numerosi studi che ne attestano i benefici clinici, psico-sociali ed economici, ma anche a un cambiamento culturale che vede il malato non più come soggetto passivo, ma come persona che partecipa attivamente al processo di cura (4). È un paziente sempre più informato, che acquista competenze che riguardano la gestione della propria terapia e che diventa quello che oggi definiamo "paziente esperto" e motivato.

I pazienti poco informati, viceversa, non hanno interesse a intraprendere un **percorso domiciliare in cui non si sentono sicuri**, hanno paura del cambiamento, si sentono sfiduciati e hanno la tendenza a delegare la terapia in una fase di fortissima depressione a causa di una condizione definitiva, cronica, da cui non guariscono.

Hanno **paura di sovraccaricare la famiglia** di un ulteriore peso oltre a quello della malattia stessa.

Inoltre, sono spaventati dalla gestione dell'accesso vascolare, dalla puntura della fistola, dal rischio di sanguinamento e dalla gestione dei cateteri endo-vascolari. Pazienti e familiari possono aver paura di avvicinarsi con l'apparecchiatura, che sembra complessa e difficile da imparare.

Il rischio di **burnout del partner/caregiver è reale e richiede una forte integrazione tra lo staff nefrologico e i servizi territoriali** per dare sostegno alla famiglia.

Il periodo di addestramento è piuttosto lungo per l'HHD e deve essere effettuato da **infermieri esperti dedicati** e, in molti centri nefrologici, gli infermieri sono in forte **carenza di organico** rispetto al numero dei pazienti in dialisi e con poco tempo da dedicare all'addestramento del paziente e del caregiver.

La maggior parte delle **complicanze cliniche** dell'HHD sembra riconducibile alla gestione dell'accesso vascolare. Non è facile, per il partner assumersi la responsabilità di infilare due aghi di grosse dimensioni nelle braccia del proprio familiare, con il rischio di non posizionare bene gli aghi o di causare ematomi o vere e proprie lacerazioni dei vasi. La tecnica di venipuntura a occhiello, *buttonhole* degli Autori anglosassoni, offre un minore rischio di false vie e di insuccessi di posizionamento. Tuttavia, se non ben gestita, **sembra associata a un più alto tasso di infezioni**.

Nella fase attuale, il rinnovato interesse per l'HHD sta portando recentemente alla crescita del numero di pazienti che eseguono la dialisi al domicilio. Tuttavia, sia in Italia che nel resto del mondo, la percentuale di dialisi domiciliare rispetto al numero totale dei pazienti in dialisi continua a essere molto bassa.

Con l'avvento di sistemi e apparecchiature sempre più semplici da gestire e da apprendere nella gestione, c'è da

chiedersi cosa ostacoli realmente lo sviluppo della metodica domiciliare e quali siano le barriere, che, a fronte dei dimostrati vantaggi, ne ostacolano la diffusione.

Uno dei motivi principali almeno in Europa è che **i pazienti in dialisi hanno un'elevata età media che spesso supera i settanta anni** (5), sono, inoltre, gravati da patologie multiple e hanno problemi o di accesso vascolare o di accesso peritoneale. Spesso, poi, un paziente anziano ha un partner anziano che teme le manovre cruente e non accetta la responsabilità della gestione della dialisi. Sono aspetti che non devono essere sottovalutati, pena l'insuccesso precoce dei programmi di deospedalizzazione.

Per supplire in parte a questi problemi sono state proposte le cosiddette **dialisi domiciliari assistite**, vale a dire peritoneale ed emodialisi, condotte da un infermiere esperto.

Qui, però, sorgono alcuni problemi:

- i) i costi del personale (che per l'HHD sono molto elevati, in quanto è richiesta, almeno per l'emodialisi, un'assistenza continuativa di un solo infermiere prima della procedura, che, di per sé, dura almeno 4 ore, durante e dopo);
- ii) l'addestramento specifico del personale che si reca a domicilio;
- iii) il collegamento funzionale e pratico con il centro madre.

Per la dialisi domiciliare peritoneale assistita, il costo del personale può essere ripartito sull'assistenza a più pazienti, dal momento che non è necessaria una presenza continuativa del personale infermieristico, se non nelle fasi di attacco e stacco.

Tuttavia, affinché la dialisi domiciliare assistita possa crescere e diffondersi, è necessario che tutte le condizioni di garanzia siano soddisfatte, facendo ricorso, per la gestione, alle risorse disponibili del Servizio Sanitario Nazionale.

La maggiore autonomia e la conseguente responsabilizzazione che derivano dall'autogestione della propria salute hanno un effetto terapeutico chiaro: i pazienti hanno una **migliore percezione del loro stato di salute e possono ridurre la necessità di farmaci**. Non da ultimo, la deospedalizzazione **riduce, inoltre, la morbilità legata alla potenziale trasmissione di malattie infettive**. Una recente survey della Società Italiana di Nefrologia eseguita in occasione della pandemia COVID-19 ha dimostrato come la diffusione della malattia nei pazienti in dialisi sia molto meno frequente nei pazienti in dialisi domiciliare peritoneale che nei pazienti che eseguono l'emodialisi presso i centri ospedalieri (6). La scelta del trattamento dialitico dipende sicuramente da valutazioni di carattere clinico, ma deve, allo stesso tempo, considerare gli aspetti psicologici ed emotivi del paziente e le aspettative e le necessità di vita del paziente e del suo contesto socio-familiare, puntando a una terapia sempre più personalizzata e consentendo al paziente di scegliere consapevolmente la propria terapia.

Per un'adeguata programmazione, occorre definire i parametri ambientali, di qualità dell'assistenza, di dotazioni necessarie e di sostegno economico, ai fini di garantire la sicurezza del paziente e la gestione migliore e più tranquilla.

La proposta di ANED è che le Regioni definiscano i piani di assistenza domiciliare per le persone in dialisi, in modo da garantire il personale sanitario pubblico necessario per l'organizzazione di un'adeguata rete di caregiver. A tal proposito, l'occasione è rappresentata dagli obiettivi indicati nei piani di reclutamento del personale, che prevedono l'assunzione di medici e infermieri da destinare ad attività da svolgere nel territorio, e anche dalla figura dell'infermiere familiare, facente parte organicamente del Servizio Sanitario Nazionale. La funzione dell'assistenza dialitica domiciliare deve essere accompagnata dalla garanzia di adeguate scelte organizzative, tali da assicurare al paziente e ai suoi familiari un approccio olistico che non solo li garantisca sotto l'aspetto tecnico, ma che ne curi gli aspetti psicologici e li supporti in un percorso che, anche se domiciliare, è sovrappiù di sacrifici e rinunce.

Dal punto di vista economico, è necessario individuare forme di incentivi/rimborsi, volti a coprire le spese sostenute dai pazienti, e dai loro caregiver, nella gestione delle dialisi domiciliari (oltre alla messa in regola dell'ambiente e degli impianti interni, alla fornitura delle apparecchiature mediche e dei materiali e allo smaltimento dei rifiuti).

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Piano Nazionale della cronicità. Ministero della Salute 0021622-21/07/2016-DGPROGS-MDS-A – Allegato Utente 2 (A02). [Online](#)
2. Wilkie M. Home dialysis-an international perspective. *NDT Plus*. 2011;4(suppl 3):iii4-iii6. [Medline](#)
3. Li PK, Chow KM, Van de Luijngaarden MW, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(2):90-103. [CrossRef Medline](#)
4. Walker RC, Howard K, Morton RL. Home hemodialysis: a comprehensive review of patient-centered and economic considerations. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:149-161. [CrossRef Medline](#)
5. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):702-720. [CrossRef Medline](#)
6. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, et al; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33(4):725-736. [CrossRef Medline](#)

Primary nursing: a Varese un Progetto sinergico tra infermieri e medici per aumentare l'adesione terapeutica dei pazienti nefropatici

Laura Bardelli¹, Stefania Bordiga², Roberta Foglia²

¹Coordinatore Infermieristico, S.C. Nefrologia e Dialisi, ASST dei Sette Laghi, Varese - Italy

²Infermiera, S.C. Nefrologia e Dialisi, ASST dei Sette Laghi, Varese - Italy

Primary nursing: in Varese a synergistic project between nurses and doctors to increase the therapeutic adherence of renal patients

The World Health Organization (WHO) defines therapeutic adherence as “the extent to which a patient’s behavior – in taking medications, following a diet and/or making lifestyle changes – corresponds to the recommendations of health professionals in charge”.

Chronic disease is permanent and requires by the patient an active attitude to reach and maintain a state of well-being, and to be often subject to long periods of supervision, observation and care.

Trust must therefore be established between patient and healthcare professionals.

This is the reason why it is not correct to discuss compliance. The main difference is that therapeutic adherence requires the patient’s agreement with the prescriptions: patients should be an active partner in their own care and communication between the patient and healthcare professionals is required for an efficient clinical practice.

Keywords: Chronic disease, Compliance, Nursing, Therapy

La probabilità di aderire a un programma terapeutico è tanto più elevata quanto più quel programma è semplice. Non solo: anche a fronte di una terapia semplice, il doverla assumere per numerosi anni riduce di molto la probabilità di assumere correttamente la terapia. Lo stesso succede quando si deve curare in modo preventivo una malattia di cui non si ha la percezione concreta dei danni: anche in questo caso l’adesione è piuttosto scarsa.

Negli ultimi anni questo argomento è diventato particolarmente importante, perché i pazienti sono sempre più complessi e spesso devono curare più patologie insieme, di conseguenza assumono molti più farmaci.

Ci sono numerosi studi che documentano come almeno il 50% dei pazienti diabetici non segua correttamente la terapia, e questa osservazione vale per molte patologie. Per

esempio, è riconosciuto che, nei pazienti che hanno avuto un evento cardiaco acuto, la non adesione alla terapia comporta un rischio di morte di circa il 15%. Malgrado ciò, l’adesione al programma terapeutico non è quasi mai ottimale (1).

La Figura 1 documenta in modo evidente come il dover assumere farmaci una, due, tre o quattro volte al giorno riduca drasticamente l’adesione alla terapia.

Chiaramente i farmaci prescritti che non si assumono costano e non sono efficaci. Una categoria di pazienti particolarmente esposta a questo problema è rappresentata dai pazienti nefropatici durante tutte le fasi della malattia, cioè sia prima di cominciare la dialisi che durante e dopo il trapianto.

Le ragioni per questa scarsa aderenza alla terapia sono molteplici ma, a differenza di quanto in prima ipotesi si possa pensare, non dipendono solo dalla numerosità delle compresse. Le cause più importanti sembrano essere: la motivazione e la condivisione del programma (2-3).

Volutamente, fin a questo punto, abbiamo parlato di adesione al programma terapeutico, che presuppone che il paziente debba aderire passivamente a quanto stabilito dal medico.

È evidente che, se il paziente non condivide (comprende) la complessità e le molte sfaccettature delle sue patologie, non vive l’assunzione della terapia come qualcosa che realmente lo aiuti e possa farlo vivere meglio.

Received: October 30, 2020

Accepted: November 3, 2020

Published online: December 7, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Laura Bardelli
Servizio Dialisi
ASST dei Sette Laghi
Viale Borri, 57
21100 Varese - Italy
laura.bardelli@asst-settelaghi.it

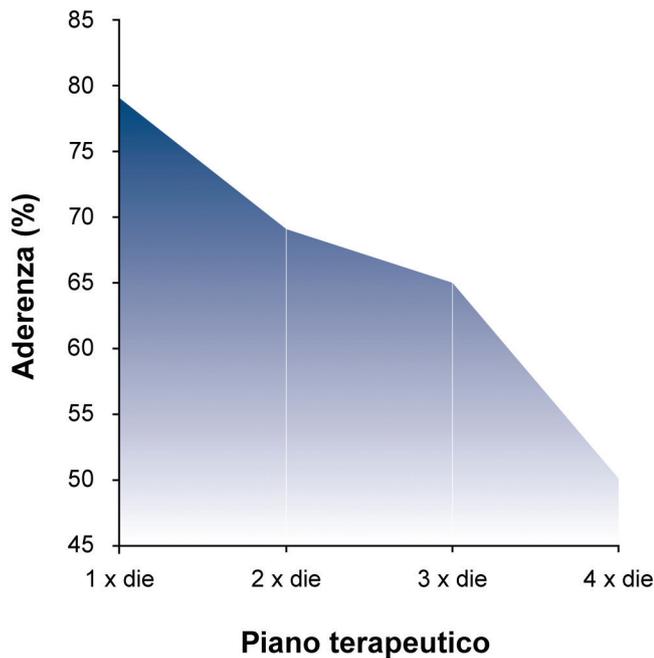


Fig. 1 - Riduzione dell'aderenza al piano terapeutico in base alla frequenza di somministrazione.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2003 ha proposto di indagare su alcuni settori del processo adesione/assunzione/consapevolezza, per comprenderlo meglio e, quindi, migliorare l'adesione alla terapia.

La WHO propone i seguenti settori d'indagine:

- Fattori legati al sistema sanitario e al team assistenziale
- Fattori legati al territorio
- Fattori socio-economici
- Fattori legati alla terapia
- Fattori legati al paziente

Molti centri dialisi, soprattutto all'estero, hanno cominciato a porsi questo problema alcuni anni fa e hanno elaborato una griglia per valutare la consapevolezza della terapia mediante uno schema visivo degli orari (Fig. 2).

Gli autori lo considerano efficace, anche se non ottimale. Il problema principale di questa discrepanza sta nel fatto che la prescrizione terapeutica la fa il medico, mentre la verifica è affidata all'infermiere, che non sempre partecipa al processo prescrittivo. In Italia, infatti, gli infermieri non possono prescrivere farmaci né esami.

In molti paesi stranieri questo è possibile da numerosi anni. Negli Stati Uniti, gli infermieri sono parte attiva nelle prescrizioni già dal 1960, mentre il primo paese europeo a introdurre questa nuova modalità è stato la Svezia nel 1994, seguita da Spagna e Olanda nel 2006 e Irlanda nel 2007. In questo contesto, paziente e infermiere diventano parte attiva del processo, con un continuo confronto fra i due e il medico. Inoltre, c'è un controllo continuo della coerenza dietetica e terapeutica e si ottimizzano le scelte. In pratica, dove infermiere e paziente erano esclusi dalla decisione e dalla scelta,

PIANO TERAPEUTICO					
Tenere questa tabella aggiornata e portarla con sé ad ogni controllo medico, in farmacia e anche per accessi al Pronto Soccorso Inserire tutti i farmaci assunti, compresi integratori e farmaci da banco Evitare di rimanere senza scorte di farmaci, chiedere al medico la prescrizione adeguata					
Farmaco e dosaggio	Serve per...	Quando e quanto viene assunto?			
		mattina	mezzogiorno	sera	prima di andare a letto

Per qualsiasi problema con i propri farmaci non aspettare: consultare al più presto medico, infermiere o farmacista

Paziente	Infermiere	Farmacista
Nome e cognome _____	Nome e cognome _____	Nome e cognome _____
Recapito telefonico _____	Recapito telefonico _____	Recapito telefonico _____

Fig. 2 - Esempio di schema terapeutico utilizzato dai pazienti.



acquistano autonomia e incidono nel processo decisionale da alleati.

È evidente che, per portare avanti un programma di miglioramento del progetto terapeutico, serve un'organizzazione che preveda un ruolo attivo dell'infermiere in ogni fase assistenziale e che aiuti il paziente nelle fasi assistenziali più difficili, compresa la scelta della strategia dialitica (4).

Noi, nei centri dialisi "territoriali" della ASST Settela-ghi, stiamo sviluppando e implementando l'adozione di un modello organizzativo definito del Primary Nursing.

Si tratta di un modello olistico, basato sulle relazioni, che concepisce l'assistenza come un servizio alla persona nella sua globalità, quindi in aggiunta ai consueti interventi terapeutici e di sostegno. Per completare e dettagliare l'assistenza, per ogni tematica associata al trattamento dialitico è stato sviluppato uno specifico settore di intervento, ad opera di un gruppo di infermieri dedicati.

Alcuni tra i gruppi implementati fino a oggi: monitoraggio degli accessi vascolari e dell'adeguatezza dialitica, gestione dell'iter diagnostico per l'inserimento/mantenimento in lista trapianto, personalizzazione del follow-up periodico, alleanza terapeutica e presa in carico. Ciascun gruppo è diretto da un'Infermiera primaria (così definita dal modello organizzativo) con provate conoscenze, capacità e motivazione, affiancata da un piccolo numero di colleghi nel ruolo di collaboratori.

La pratica quotidiana di questo modello organizzativo permette al personale infermieristico di accumulare un corpo crescente di conoscenze, strategie, procedure, relazioni e comportamenti, tali da conferire loro la potenzialità per la gestione in autonomia del dializzato, e di assumere piene

responsabilità e consapevolezza delle proprie decisioni. Ovviamente, le decisioni vengono sempre condivise con il medico.

Questa gestione partecipata, applicata in ogni settore di intervento infermieristico, potrebbe aprire, un domani, la strada alla possibilità, per gli infermieri, anche di cogestire con il medico farmaci ed esami.

È evidente che, nell'ambito delle patologie croniche dove si sta sviluppando la cultura di spostare l'epicentro dell'azione assistenziale sul territorio e, in particolare, nell'assistenza ai pazienti dializzati, l'alleanza paziente-infermiere è un prerequisito per il pieno successo di questa svolta culturale.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Russell S, Daly J, Hughes E, Hoog Co Co. Nurses and 'difficult' patients: negotiating non-compliance. *J Adv Nurs*. 2003 Aug; 43(3):281-287. [Medline CrossRef](#)
2. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, DiMatteo RM. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(3):189-199. [Medline](#)
3. Cameron C. Patient compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. *J Adv Nurs*. 1996;24:244-250. [Medline CrossRef](#)
4. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2012;157:785-795. [Medline CrossRef](#)

Affrontare il cambiamento climatico è una 'missione possibile'

Roberto Buizza

Istituto Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa - Italia

Addressing climate change is a 'possible mission'

Climate change is real, and we, humans, are responsible for it. Its impact is already evident, both on the Earth system (global warming, sea-level rise, sea-ice melting, more intense and frequent extreme weather events such as heat waves and fires) and on people (famines, health issues, migrations, political tensions and conflicts). We need immediate and concrete mitigation actions aiming to reduce greenhouse gases emissions, and adaptation actions to be able to cope with the increasing changing climate. We have to reach zero-net greenhouse gases emissions as soon as possible, by reducing emissions by at least 5% a year, starting from now. Otherwise the climate change impact will become more and more severe: it will induce more injustice, and it will have a major impact on people health. We have the resources and the technologies to deal with it: we must have the courage to change and transform and deal with it. Addressing climate change is not impossible: to the contrary, it is a 'possible mission'.

Keywords: Climate change, Global warming, Greenhouse gases emissions, Health

Il cambiamento climatico è reale

Il cambiamento climatico è reale e ha già un impatto sostanziale sulla vita di molti. Le osservazioni confermano che il cambiamento osservato negli ultimi 100 anni ha caratteristiche uniche e va oltre la variabilità naturale del sistema Terra (1). Il settembre del 2020 è stato il settembre più caldo dal 1981, sia a livello globale che per l'Europa (2). Per l'Europa, anche l'ottobre del 2020 è stato l'ottobre più caldo dal 1981 (terzo ottobre più caldo a livello globale). La temperatura media globale degli ultimi 12 mesi (dal 1° novembre 2019 al 31 ottobre 2020) è stata circa 1,3 gradi più alta del livello pre-industriale e continua a salire di circa 0,2 gradi ogni dieci anni. Entro il 2030-2035 ci si aspetta di raggiungere 1,5 gradi di riscaldamento medio superficiale, il valore massimo di riscaldamento che i politici a Parigi, nel 2015 (3), avevano promesso di non voler superare. Eventi estremi come ondate di calore, periodi di siccità o alluvioni sono sempre più intensi

e frequenti e l'Europa è una delle regioni più sensibili al cambiamento climatico (4). Cambiamenti nei regimi delle piogge rendono certe regioni molto più secche e aride e, quindi, soggette a siccità e carestie, mentre altre regioni si trovano a dover affrontare piogge sempre più intense e, quindi, alluvioni, frane e distruzione.

La Figura 1 ci mostra la mappa dell'anomalia di temperatura del settembre 2020, rispetto alla media 1981-2010 (per ogni mese, l'anomalia è la differenza tra la temperatura del mese e la media degli stessi 30 mesi del periodo 1981-2010). Per ogni area, possiamo vedere di quanti gradi la temperatura media quest'ultimo settembre ha superato la media calcolata considerando tutti i mesi di settembre tra il 1981 e il 2010. Notate come quasi tutte le terre emerse abbiano valori positivi, indice del fatto che il riscaldamento è un fenomeno globale, e che certe regioni si scaldano molto di più di altre. Tra queste si segnalano i poli e la regione del Mediterraneo, dove è situata l'Italia.

La Figura 2 ci mostra l'evoluzione dell'anomalia di temperatura superficiale dal 1980 a oggi. È interessante confrontare il riscaldamento globale (il pannello superiore della Figura 2) con l'obiettivo che si era posta la 21ª Conferenza delle Parti (COP21) a Parigi nel 2015. COP21 si era conclusa con la dichiarazione degli stati partecipanti di mettere in atto azioni per evitare che il riscaldamento medio globale superasse 1,5 gradi rispetto al valore pre-industriale. Una dichiarazione sottoscritta da 188 paesi, responsabili di circa il 97% delle emissioni di gas serra. La Figura 2 ci mostra che, rispetto

Received: November 9, 2020

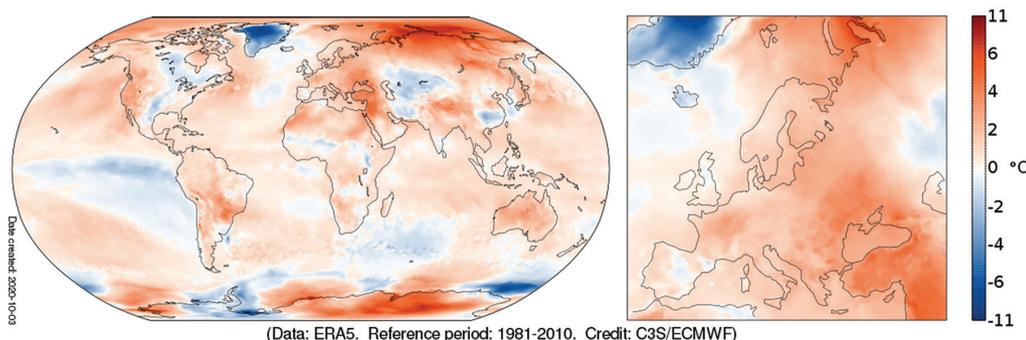
Accepted: November 14, 2020

Published online: December 7, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Buizza
Scuola Superiore Sant'Anna
Piazza Martiri della Libertà 33
56127 Pisa - Italia
roberto.buizza@santannapisa.it

Surface air temperature anomaly for September 2020

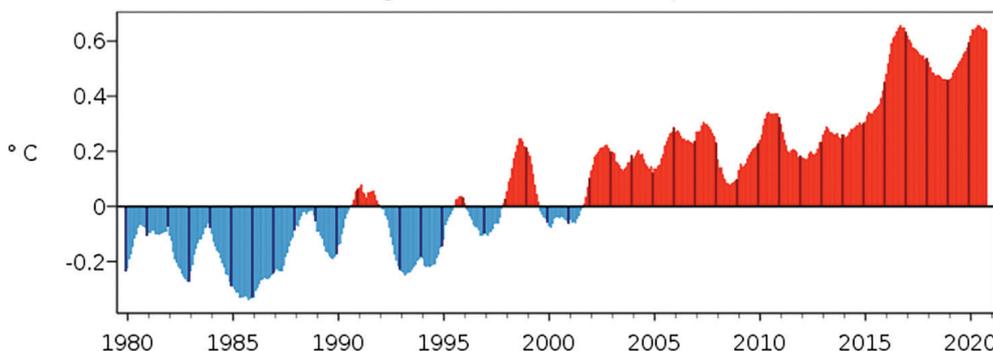


(Data: ERA5. Reference period: 1981-2010. Credit: C3S/ECMWF)

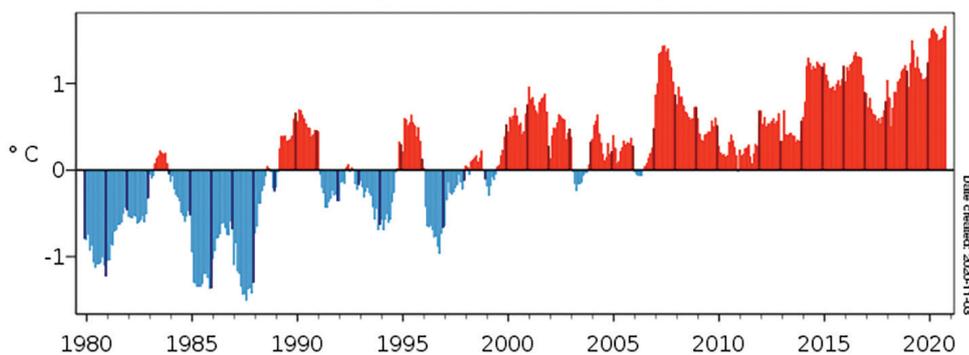


Fig. 1 - Anomalia di temperatura del settembre 2020, calcolata rispetto alla temperatura media nel periodo 1981-2010, a livello globale e per l'Europa. Se consideriamo, per esempio, l'Italia, si osservano valori di circa 2 gradi, mentre, per la Siberia, si raggiungono valori tra i 6 e gli 11 gradi. (Fonte: Copernicus Climate Change Service, C3S: <https://climate.copernicus.eu>).

Twelve-month global surface air temperature anomalies



Twelve-month European surface air temperature anomalies



(Data: ERA5. Reference period: 1981-2010. Credit: C3S/ECMWF)



Fig. 2 - Evoluzione temporale, dal 1980 a oggi (aggiornata al 31 ottobre 2020), dell'anomalia della temperatura media globale (pannello in alto) e della temperatura media europea (pannello in basso), calcolata rispetto alla media tra il 1981 e il 2010. Le anomalie di temperatura media globale (pannello in alto) passano da -0,2 a +0,6 gradi tra gli anni '80 e oggi, indicando un riscaldamento in questi 40 anni di circa 0,8 gradi. In Europa (pannello in basso), invece, si passa da anomalie di circa -1 a +1,3 gradi, indicando un riscaldamento di più di circa 2,3 gradi (Fonte: Copernicus Climate Change Service, C3S: <https://climate.copernicus.eu>).

al valore medio tra il 1981 e il 2010, l'anomalia di temperatura media globale degli ultimi 12 mesi è stata circa 0,65 gradi più alta. Se teniamo conto del fatto che la temperatura media 1981-2010 è 0,63 gradi più calda del valore medio pre-industriale, le osservazioni ci dicono che la temperatura media globale è circa 1,3 gradi più alta dell'era pre-industriale. Sostanzialmente, siamo solo a 0,2 gradi dal limite concordato

dai 188 paesi, in quella che era stata considerata come una delle riunioni COP più positive da sempre.

Purtroppo gli anni dal 2015 a oggi, invece di essere caratterizzati da una riduzione delle emissioni, hanno visto le emissioni crescere ancora più velocemente che negli anni precedenti. Il risultato è che ci stiamo avvicinando sempre più rapidamente a quel limite. Le osservazioni ci mostrano



che il valore medio globale sale di circa 0,2 gradi ogni 10 anni: quindi, dobbiamo aspettarci di superare l'obiettivo della COP21 ai primi anni della prossima decade e di raggiungere un riscaldamento medio di circa 2 gradi verso il 2055, a meno che non vengano implementate misure sostanziali efficaci nei prossimi anni.

L'evidenza del cambiamento climatico viene anche da altre variabili

Vorrei sottolineare che, anche se le variazioni della temperatura superficiale sono il segno più evidente del cambiamento climatico, altre variabili e/o fenomeni confermano la sua realtà. Per esempio, i ghiacci dell'Artico continuano a sciogliersi (5). Settembre 2020 (Fig. 3) ha visto una riduzione dell'estensione del ghiaccio artico di circa il 40% (rispetto al valore medio 1981-2010) molto vicina a quella del minimo valore osservato nel 2012. Nell'ottobre del 2020, l'estensione dei ghiacci dell'Artico ha raggiunto il valore minimo di tutti i mesi di ottobre dal 1981. Sempre nel 2020, si sono osservati livelli di scioglimento dei ghiacci della Groenlandia mai osservati precedentemente. I ghiacciai alpini continuano a ritirarsi.

Il continuo innalzamento del livello del mare fornisce un'altra conferma del cambiamento in atto. Anche per questa variabile le osservazioni mostrano un'accelerazione dell'innalzamento del livello, che è quasi raddoppiato rispetto ai valori di 20 anni fa. Oggi, il livello sale di circa 4 cm ogni dieci anni: sembra un valore piccolo, ma ha un impatto sostanziale sulle comunità che vivono lungo le coste. Basti pensare a un esempio molto vicino a noi, a Venezia: sia la frequenza che l'intensità dei fenomeni di "acqua alta" e "acqua grande" continuano ad aumentare.

L'aumento della frequenza e dell'intensità degli eventi estremi sono un'ulteriore evidenza del cambiamento climatico.

Un'atmosfera in media più calda è un'atmosfera più energetica, dove fenomeni (come tempeste di vento o uragani) si possono intensificare di più che un tempo. Un'atmosfera più calda è, inoltre, in grado di trasportare quantità maggiori di vapore acqueo, con la conseguenza che, quando si innescano situazioni di condensazione e precipitazione, una maggiore quantità di pioggia può cadere al suolo e causare danni maggiori. Temperature medie più alte favoriscono situazioni di caldo estremo d'estate, con ondate di calore più intense e frequenti. In sostanza, il sistema Terra di oggi è caratterizzato da situazioni estreme (sia ondate di calore che portano a siccità che fenomeni di pioggia sempre più intensi che generano alluvioni e distruzioni) sempre più frequenti e intense.

L'uomo è la causa principale del cambiamento climatico

L'uomo è la causa principale dei cambiamenti climatici (1,6): in breve, diciamo che i processi di combustione (utilizzati per produrre energia e riscaldamento e per il trasporto) e gli allevamenti di bestiame sono i maggiori produttori di gas serra (l'anidride carbonica CO₂ e il metano CH₄). La Figura 4 ci ricorda come la concentrazione di CO₂ continui ad aumentare (7). La curva rossa mostra l'andamento della concentrazione mensile, con picchi quando l'assorbimento dei gas serra da parte della vegetazione è minore (inverno boreale) e minimi relativi quando è maggiore. Segnalo che la curva continua a crescere anche nel 2020, nonostante i periodi di lockdown globali.

La scienza ci aiuta a comprendere come e perché il clima stia cambiando e ci fornisce evidenze che le emissioni di gas serra legate alle attività umane sono la causa principale del cambiamento climatico. C'è accordo tra la grande maggioranza (direi il 99%) degli scienziati esperti di fisica/chimica del sistema Terra che le variazioni naturali del clima possono

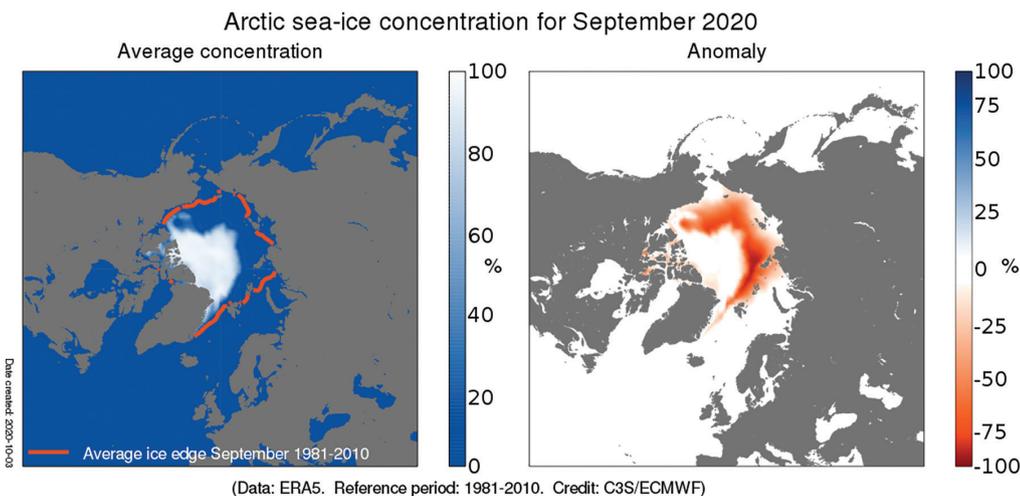


Fig. 3 - Il pannello a sinistra mostra l'estensione del ghiaccio artico nel settembre 2020 (in bianco) e l'estensione media del periodo 1981-2010 (linea rossa). Il pannello di sinistra mostra la differenza tra i due valori: in rosso l'area dove l'estensione è diminuita. (Fonte: Copernicus Climate Change Service, C3S: <https://climate.copernicus.eu>).

(Data: ERA5. Reference period: 1981-2010. Credit: C3S/ECMWF)



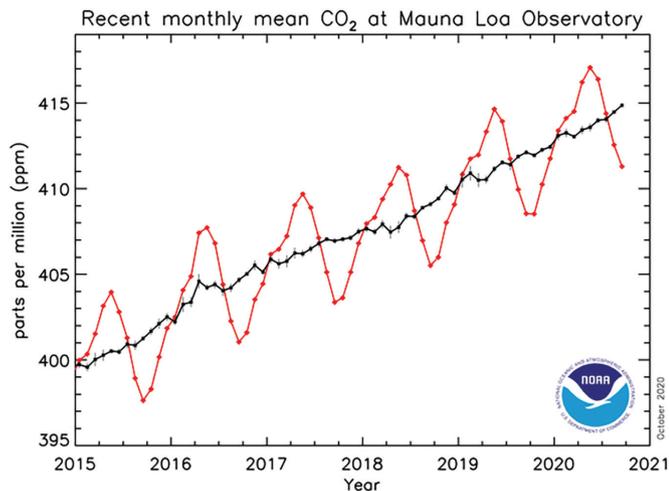


Fig. 4 - Evoluzione della concentrazione di CO₂ nell'atmosfera, misurata dall'osservatorio di Mauna Loa (fonte: Osservatorio NOAA/Scripps di Mauna Loa): la curva rossa mostra l'andamento mensile, mentre la curva nera mostra la media su 12 mesi.

spiegare al massimo il ~30% del riscaldamento osservato. Sia esperimenti numerici effettuati con modelli molto sofisticati del sistema Terra (i più accurati che abbiamo a disposizione oggi) che calcoli teorici che tengono conto delle variazioni delle forzanti confermano che il ~70% è legato alle emissioni di gas serra che si sono accumulate nell'atmosfera dall'era pre-industriale a oggi.

Le nazioni più ricche e industrializzate, tra cui l'Italia, che hanno beneficiato maggiormente dello sviluppo economico dell'ultimo secolo, sono le responsabili principali della continua crescita delle emissioni dei gas serra. L'evidenza viene dal confronto delle emissioni 'per capita' (cioè per persona) di gas serra, accumulate negli ultimi 25 anni. Tali dati (per esempio, da World Bank Climate Change Data Portal) mostrano, per esempio, che le emissioni accumulate per persona dei cittadini di Europa, USA, Canada, Russia e Australia sono almeno 10 volte di più delle emissioni per persona dei cittadini di India, Africa o Sud America. Possiamo trarre conclusioni simili se accumuliamo le emissioni emesse dall'inizio dell'era industriale a oggi: l'USA è responsabile del 25%, l'Europa del 22%, la Cina del 12%, il Giappone del 4%, l'India del 3% e, a diminuire, si trovano gli altri paesi. Ogni cittadino italiano, in media, ha contribuito quanto un cittadino europeo. Siamo ugualmente responsabili. Vorrei sottolineare come sia importante e, fondamentalmente, più "giusto" parlare di emissioni medie per persona e non accumulate a livello di nazione, perché tale misura è legata al diritto di ogni essere umano di avere accesso a un'energia sufficiente per vivere e svilupparsi.

Quest'anno, si è parlato tanto dell'effetto di COVID-19 sulle emissioni di inquinanti e gas serra, ma, malgrado tale effetto, le emissioni hanno continuato a crescere. Ci si aspetta che, entro la fine dell'anno, cresceranno circa del

4% meno che nel 2019 (8), ma cresceranno comunque. Negli ultimi 20 anni, ogni anno in media abbiamo assistito al continuo aumento delle emissioni di gas serra tra 25 e 45 miliardi (circa 43 miliardi nel 2019) di tonnellate. Nel 2020 ci si aspetta una riduzione delle emissioni annuali rispetto agli anni passati, ma milioni di tonnellate di CO₂ verranno comunque aggiunte alla quantità già presente. Oggi, in atmosfera, la concentrazione di CO₂ ha superato 410 ppm, un valore mai osservato sulla terra negli ultimi 2,5 milioni di anni (era circa 270 ppm nell'era pre-industriale).

L'esperienza di quest'anno deve farci capire che, se vogliamo veramente ridurre le emissioni di gas serra, dobbiamo agire immediatamente, con convinzione e costanza. Per contenere la diffusione di COVID-19, in Italia abbiamo deciso di fermare le attività umane (il trasporto, il lavoro, la scuola ...) per circa due mesi. Il risultato si è visto immediatamente: una riduzione sostanziale dell'inquinamento e una riduzione delle emissioni di gas serra di circa il 40-50% per ogni mese di fermo. Come noi hanno fatto molte altre nazioni. Ma, in termini medi globali e annuali, ci si aspetta che l'impatto dei vari lockdown si tradurrà in una riduzione di circa il 4% rispetto al 2019: un numero piccolo, se ci pensate. È chiaro che non possiamo permetterci di fermare le attività umane per mesi per ridurre le emissioni: nessuno lo chiede. Ma dobbiamo assolutamente ridisegnarle, trasformarle, affinché si possa continuare a garantire il lavoro, la scuola e lo sviluppo, riducendo, allo stesso tempo, le emissioni di gas serra.

Abbiamo le tecnologie per trasformare le attività umane: pensate al trasporto elettrico e alla produzione di elettricità con centrali eoliche, solari, idroelettriche o nucleari. Pensate a un'agricoltura a km 0 o a una riduzione del consumo di carne "rossa", con conseguente riduzione degli allevamenti di bestiame, o a un migliore isolamento termico delle case che porti a una riduzione dei consumi energetici. Abbiamo anche le risorse necessarie per implementare questa trasformazione: gli economisti parlano di investimenti pari a circa il 2-2,5% del prodotto nazionale lordo (9,1) da destinare a questa trasformazione, fino al suo completamento (diciamo per i prossimi 20 anni). Una cifra che i paesi maggiormente responsabili dell'accumulo di gas serra nell'atmosfera (USA, Canada, Europa, Australia, Russia) hanno a disposizione. Per esempio, è un valore confrontabile con le loro spese militari medie annuali: non avrebbe forse un impatto maggiore sul benessere futuro dei cittadini di ogni nazione investire queste percentuali del prodotto nazionale lordo per affrontare e risolvere i problemi legati al cambiamento climatico?

La richiesta alle Istituzioni italiane del luglio 2019

La scienza ci dice anche che, se non vengono prese azioni concrete per ridurre da subito e in maniera sostanziale le emissioni di gas serra, le generazioni future dovranno affrontare situazioni molto più critiche di quelle che abbiamo vissuto

fino a oggi. Le proiezioni dell'evoluzione del clima futuro riportate nei rapporti IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) dicono che, se continuiamo con i livelli di emissione degli ultimi 10 anni e non riduciamo sostanzialmente le emissioni, il riscaldamento medio globale passerà dagli attuali 1,3 gradi a oltre 2 gradi, fino a raggiungere, entro la fine del secolo, i 3-4 gradi. Valori medi globali di questa grandezza si potrebbero tradurre in valori medi di 6-8 gradi per la regione mediterranea, con un conseguente impatto sostanziale sull'intensità e sulle frequenze delle ondate di calore.

Vorrei accennare un'iniziativa Italiana del 2019 che ha ricevuto un grande supporto a livello italiano, la lettera/petizione inviata alle cariche istituzionali italiane (Presidente della Repubblica, Presidente di Camera e Senato e Presidente del Consiglio) nel luglio del 2019. Una lettera intitolata "IL RISCALDAMENTO GLOBALE È DI ORIGINE ANTROPICA", promossa dal sottoscritto, redatta con 5 colleghi esperti di clima e fisica dell'atmosfera, firmata da più di 300 scienziati esperti in materia e sottoscritta da circa 25.000 persone.

La lettera si apriva dicendo:

"È urgente e fondamentale affrontare e risolvere il problema dei cambiamenti climatici. Chiediamo che l'Italia segua l'esempio di molti paesi europei e che decida di agire sui processi produttivi e sul trasporto, trasformando l'economia in modo da raggiungere il traguardo di "zero emissioni nette di gas serra" entro il 2050".

E si chiudeva affermando che:

"Concludiamo riaffermando con forza che il problema dei cambiamenti climatici è estremamente importante e urgente, per l'Italia come per tutti i paesi del mondo. Politiche tese all'adattamento a questi cambiamenti climatici e alla loro mitigazione dovrebbero essere una priorità importante del dibattito politico nazionale per assicurare un futuro migliore alle prossime generazioni".

Un vostro collega, il Dottor Franco Bergesio, con entusiasmo ha citato questa lettera, che ha chiamato "Il manifesto della Scuola Sant'Anna", in riviste mediche e ha cercato di spingere anche la vostra comunità ad agire. Va in questa direzione anche questo mio intervento, che Franco mi ha chiesto di preparare.

Purtroppo, a parte una breve lettera di risposta del Presidente della Repubblica che augurava agli scienziati "buon lavoro", nessuna risposta è giunta dagli altri Presidenti. La lettera è arrivata alle Commissioni Ambiente di Camera e Senato, ma lì, da quanto sappiamo, si è fermata. Nessuna risposta e/o nessun commento sono venuti dal Presidente del Consiglio. Al contempo, nessuna azione concreta e immediata è stata intrapresa per ridurre le emissioni.

Nonostante questo esito, penso che il fatto che sia qui a scrivere questo testo, che testi simili mi siano stati richiesti da altre comunità e professionisti e che altri miei colleghi siano sempre più frequentemente invitati a discutere su come risolvere il problema sia un aspetto positivo. Nel senso che considero questi episodi, che definirei di comunicazione corretta e fattuale del problema, propedeutici ad azioni di mitigazione e adattamento.

Mi chiedo se un nuovo documento che segua quello inviato nel luglio del 2019 ma che sia scritto non solo dagli scienziati che studiano il sistema Terra ma anche dalle principali componenti della società civile, come giuristi, architetti, scienziati che lavorano in altri campi, economisti e, soprattutto, medici, che conoscono le ricadute sulla salute dei cambiamenti climatici e dell'inquinamento, potrebbe aiutare a comunicare che il cambiamento climatico va affrontato e che abbiamo i mezzi per farlo. Questo documento dovrebbe ribadire la necessità di azioni concrete immediate che promuovano la transizione ecologica e richiedere che l'Italia sia uno dei primi paesi europei a raggiungere gli obiettivi sanciti nell'European Green Deal promosso dalla Presidente Ursula Von der Leyen. Andrebbe inviato al Presidente della Repubblica, ai Presidenti di Camera e Senato e al Presidente del Consiglio e pubblicizzato sui media. In questa iniziativa, i medici potrebbero giocare un ruolo molto importante, "un ponte" tra le evidenze della scienza (di cui i medici sono parte) e la salute della gente, di cui restano i principali custodi e garanti.

Il cambiamento climatico ha un impatto sulla salute

L'impatto del cambiamento climatico sulla salute è sempre più evidente, come immagino sappiate. Per esempio, "The Lancet", una delle più quotate riviste internazionali, pubblica ogni anno un rapporto intitolato "The Lancet countdown: tracking progress on health and climate change" (10), che, nel rapporto del 2017, riportava:

- sull'effetto delle ondate di calore sulla salute: nel 2016, 125 milioni di persone vulnerabili con età maggiore di 65 anni sono state esposte a ondate di calore;
- l'esposizione a temperature molto elevate causa dei colpi di caldo e può esacerbare problemi di cuore o di reni;
- a causa del cambiamento climatico, nei paesi dove la "febbre dengue" è endemica, la capacità dei vettori (zanzare) di trasmissione è aumentata di circa il 10%, dal 1950 a oggi;
- durante l'ondata di calore che ha colpito l'Europa nel 2003, si sono registrati circa 70.000 morti in più che durante le estati con temperature nella media;
- l'inquinamento dell'aria causa un aumento del numero di morti legate a malattie cardiache e polmonari.

Nell'ultimo rapporto del 2019, "The Lancet countdown" (11), si chiudeva affermando che implicazioni per la salute

della crescita continua delle emissioni di gas serra sono sempre più evidenti e lo saranno sempre di più negli anni futuri. Anche il *New England Journal of Medicine*, una tra le più prestigiose riviste mediche, ha pubblicato, negli ultimi anni, molti lavori sull'emergenza climatica e sulle sue ricadute sulla salute (12).

Azioni di adattamento (per esempio, per ridurre l'esposizione a temperature troppo alte) possono sicuramente aiutare a ridurre l'impatto delle future ondate di calore. Ma le azioni da promuovere e sostenere sono quelle che portano a una costante diminuzione delle emissioni, fino a raggiungere zero emissioni nette il prima possibile. Solo con queste azioni possiamo evitare che le generazioni future siano costrette ad affrontare situazioni sempre più estreme, come ho detto prima.

Occorre trasformare le attività umane e ridurre sostanzialmente le emissioni di gas serra

Azioni concrete e immediate, sia di mitigazione che di adattamento, sono necessarie per affrontare il problema, e le nazioni più ricche e industrializzate sono chiamate ad agire per prime. La parte del mondo più ricca, che ha beneficiato maggiormente dello sviluppo economico, causando la maggior parte delle emissioni di gas serra, e che ha le risorse per adottare azioni di mitigazione (di riduzione delle emissioni di gas serra) e di adattamento, è chiamata a riconoscere le sue responsabilità e a dare l'esempio. Noi, cittadini di una delle nazioni più ricche del mondo e tra i maggiori contribuenti dell'accumulo di gas serra nell'atmosfera, dobbiamo agire.

Occorre trasformare le attività umane per non far più dipendere la crescita economica dall'aumento delle emissioni e giungere a zero-emissioni-nette di gas serra il più presto possibile. Cambiare modello di sviluppo e dare maggiore priorità all'obiettivo di riduzione delle emissioni di gas serra. Paesi ricchi e industrializzati come l'Italia, che hanno risorse disponibili, devono dare l'esempio e mostrare come sia possibile garantire benessere, sviluppo e occupazione e ottenere, allo stesso tempo, una riduzione costante e sostanziale delle emissioni. Occorre agire in tal senso, anche se si toccano importanti interessi economici: continuare a posticipare azioni concrete di riduzione delle emissioni rende il problema sempre più complesso, causerà sempre più sofferenze nei paesi più deboli, creerà sempre più un divario tra chi ha le risorse per crescere e adattarsi al cambiamento climatico e chi non le ha.

Cosa possiamo fare come singoli individui?

Penso che possiamo fare moltissimo e che, se vinciamo una pigrizia mentale e comportamentale, possiamo sia ridurre le nostre emissioni che convincere gli altri a fare altrettanto.

Come persone di conoscenza, informate su quello che accade, possiamo e dobbiamo **comunicare ed educare**. È incredibile come oggi, 32 anni dopo la costituzione di IPCC e 30 anni dopo la pubblicazione del suo primo rapporto (13), ci sia ancora moltissima ignoranza sul cambiamento climatico, e questa ignoranza è, sicuramente, una delle cause principali dell'inazione. Ci sono informazioni false, che vengono utilizzate per giustificare l'inazione: tali informazioni vanno confrontate con i fatti e i risultati della scienza. Le persone che promuovono la mal-informazione vanno convinte che sbagliano, utilizzando fatti e applicando la scienza, e che sono in errore. Occorre convincere i media a non pubblicare false informazioni, anche se possono "portare audience", ma che occorre informare correttamente e con un linguaggio appropriato (senza sensazionalismi) su cosa sta succedendo al pianeta.

Un'altra causa dell'inazione è il fatto che azioni di mitigazione e adattamento toccano enormi interessi e, quindi, c'è moltissima resistenza a intraprenderle. Come persone di conoscenza, dobbiamo mettere in evidenza l'esistenza di tali interessi e, quindi, **richiedere che azioni che riducano le emissioni da subito vengano intraprese anche se toccano questi interessi**. Di nuovo, una maggiore conoscenza ci può aiutare in queste difficili conversazioni. L'elezione di persone competenti a livello decisionale può aiutare a prendere quelle decisioni necessarie per ridurre le emissioni. Possiamo richiedere azioni concrete ai nostri rappresentanti politici, eletti nel Parlamento. Esercitando il diritto di voto, possiamo indurre i politici a impegnarsi seriamente e concretamente, da subito, per ridurre le emissioni di gas serra.

Come individui, possiamo **cambiare stile di vita** e ridurre le nostre emissioni. Cambiando alimentazione, il modo in cui ci muoviamo e il sistema di trasporto che utilizziamo e riducendo i nostri consumi energetici, possiamo ridurre in maniera sostanziale le nostre emissioni da subito!

Penso che il problema del cambiamento climatico sia ormai sostanzialmente un problema politico. Dal punto di vista scientifico, abbiamo abbastanza evidenze e informazioni per capire cosa sia successo nell'ultimo secolo e in che direzione stiamo andando. Anche se i dettagli del futuro sono incerti, la direzione è quella, senza alcun dubbio, a meno che non si decida di cambiare e de-carbonizzare, come ho scritto prima. **Abbiamo le tecnologie e le risorse per ridurre le emissioni: affrontare il cambiamento climatico, de-carbonizzare, è una "missione possibile". Dobbiamo solo decidere di farlo!** Se lavoriamo insieme possiamo rallentare il riscaldamento e contenerlo entro livelli gestibili. Ma dobbiamo iniziare da subito a ridurre sostanzialmente le emissioni, diciamo almeno del 5% all'anno, anno dopo anno, a partire dal 2021.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. IPCC, 2014. Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team, R.K. Pachauri and L.A. Meyer (eds.)]. IPCC, Geneva, Switzerland, pp. 151.
2. C3S, 2020. European Union Copernicus Climate Change Service (C3S) Climate Bulletin November 2020. Available [Online](#) from the C3S website.
3. COP21, 2015. "The Paris Agreement" of the United Nations Framework on Climate Change (UNFCCC) Conference Of the Parties (COP) 21st meeting. Available [Online](#) from the UNFCCC website.
4. Fussell HM, Marx A, Hilden M, et al. 2017: Climate change, impacts and vulnerability in Europe. 2016: an indicator-based report. European Environmental Agency Report 1/2017, pp. 424. ([CrossRef](#)) ISSN 1977-8449; ISBN: 978-92-9213-835-6
5. Serreze MC, Meier WN. The Arctic's sea ice cover: trends, variability, predictability, and comparisons to the Antarctic. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1436(1):36-53. [CrossRef Medline](#)
6. Royal Society, 2020. Climate change: evidence and causes. An overview from the Royal Society and the US National Academy of Science, pp. 24. Available [Online](#) from the United Kingdom Royal Society website.
7. NOAA/Scripps Mauna Loa Observatory, 2020: [Online](#) data from the observatory, website.
8. Liu Z, Ciais P, Deng Z, et al. Near-real-time monitoring of global CO₂ emissions reveals the effects of the COVID-19 pandemic. *Nat Commun.* 2020;11(1):5172. [CrossRef Medline](#)
9. UNFCCC, 2007. Investment and financial flows to address climate change. pp 271. Available [Online](#) from the UNFCCC website (ISBN 92-9219-042-3)
10. Watts N. The Lancet countdown: tracking progress on health and climate change. *Lancet.* 2017;389:1151-1164. [CrossRef Online](#)
11. Watts N, Amann M, Arnell N, et al. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *Lancet.* 2019;394(10211):1836-1878. [CrossRef Medline](#)
12. Solomon, CG, LaRocque RG. 2019: Climate Change: a health emergency. *N Engl J Med.* 2019; 380:209-211. [CrossRef](#)
13. IPCC, 1990. The First Assessment Report (FAR): synthesis report. Available [Online](#) from the IPCC website.

L'epidemia ai nostri tempi

Marco Lombardi

Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

Questo maledetto virus, oltre a non averci ancora lasciato, è anzi ritornato più potente e pressante di prima. Oltre a non averci ancora lasciato, sta producendo un cambiamento interno in ognuno di noi, non sempre palese ma che temo si manifesterà sempre più nel prossimo futuro.

Lo vedo e lo sento nei rapporti con i colleghi, ma anche nei soggetti che devo assistere e curare; lo sento dentro di me – sto cambiando – me ne accorgo con i famigliari (i parenti e gli amici sono spesso ‘tenuti’ alla lontana per precauzione); non si parla – non si pensa – ad altro!

Se il maledetto incide negativamente anche sulla narrativa (ad esempio, il concorso è rimandato al 2021 ed ipotizzato in forma diversa) è proprio della narrativa che c'è più bisogno.

La narrativa ha da sempre forme diverse per essere attuata. In questo momento, grazie anche all'allenamento a fare visite nell'ambulatorio di predialisi e di nefrologia narrativa con gli amici e colleghi Alessandro Toccafondi (Psicologo clinico) e Leonardo Mari (Farmacista ospedaliero, Counsellor e, non ultimo, poeta), sento la necessità di essere più narrativo o meno medico tradizionale e paternalista possibile (quando ci riesco... certo non sempre!).

È veramente palpabile il bisogno di tutti di essere capiti e di capire, ma soprattutto di essere ascoltati.

Se nel mio piccolo e nella mia piccola pratica medica la narrativa diviene un'esigenza anche per combattere le sequele Covid-19, la poesia può essere, anzi è, narrativa allo stato puro e pertanto ottimo rimedio per esprimere, manifestare, risvegliare, farsi ascoltare.

Ho chiesto a due poeti a me vicini per motivi diversi, ma sempre legati alla mia 'specificità' di scrivere qualcosa per la rubrica di Nefrologia Narrativa del Giornale, qualcosa che ovviamente rappresentasse il loro stato d'animo e lo stato del sentire generale in questo momento così particolare.

Grazie Ivo, grazie Leo!

Received: November 18, 2020

Accepted: November 18, 2020

Published online: December 7, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi
Ospedale del Mugello
Via Della Resistenza, 60
50032 Borgo San Lorenzo, Firenze - Italia
lombardim@tin.it

Inquietudine delle ombre

Leonardo Mari

Farmacia dell'Ospedale del Mugello, Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Italia

Il corto rumore del tempo
e le mani, le mani
a coprire la faccia
per la vergogna d'esistere
per l'impotenza di assistere
inerme alla scure del boia.

C'è una Croce sbiadita
dalla legge dell'uomo
che respira a fatica
in questo pantano
mentre ai calici bolle
un nettare scuro
che avvelena le labbra
di un potere infernale.

Nient'altro ho da dire
e forse troppo ho già detto
perché questa colpa
la sento anche mia:
son pronto a tradire
cosciente e incosciente
con gli occhi e col cuore
dell'uomo di sempre.

Pensieri del Poeta al ritorno della tempesta

Ivo Guasti

Poeta in Barberino del Mugello, Firenze - Italia

Hanno cuori che vivono
le amiche case del tempo
sbrecciati muri dai suoni del vento
e il lungo fiato alle porte rassicura
l'andare e il ritorno degli uomini.

Il treno fischia nell'animo
avanza nella nebbia fugge
notti portando giorni
come sempre la vita
lenta o veloce
così inesorabile.

Sembriamo alberi nel vento
immobili a sfidare la tempesta
salvati dalla volontà d'esistere.

Lettera del Presidente

Cari lettori e cari amici,

permettetemi di dedicare un po' di spazio a un bilancio di questo 2020 che si sta concludendo. Un anno vissuto molto intensamente, con tante difficoltà, ma nonostante tutto siamo riusciti a starvi vicino, ad entrare nelle vostre case, a guardarvi negli occhi ed abbracciarvi virtualmente.

Siamo particolarmente fieri del risultato ottenuto con i nostri "smartAIRP, mettiamoci comodi".

Sono stati incontri virtuali e, regione per regione, abbiamo percorso tutta l'Italia, abbiamo permesso a moltissimi pazienti e alle loro famiglie di acquisire informazioni importanti attraverso la comunicazione con i nostri nefrologi.

Di seguito vi elenco il percorso

16 maggio 2020: 1° smartAIRP EMILIA ROMAGNA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP onlus - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Gaetano La Manna**: Professore Associato Confermato di Nefrologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Bologna. Direttore dell'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi, Bologna; **Dott.ssa Irene Capelli**: Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi, Bologna.

30 maggio 2020: 2° smartAIRP ABRUZZO - BASILICATA - MOLISE - SARDEGNA e UMBRIA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP onlus - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Antonello Pani**: Direttore di Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi nel Dipartimento di Patologia Renale, AO G. Brotzu, Cagliari. Professore Associato Università degli Studi di Cagliari; **Dott.ssa Rachele Maria Brugnano**: Nefrologa referente malattie rare Umbria e già Direttore facente funzioni della Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera di Perugia; **Dott.ssa Raffaella Sciri**: Dirigente Medico presso Azienda Ospedaliera di Perugia.

13 giugno 2020: 3° smartAIRP PUGLIA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Loreto Gesualdo**: Direttore

della Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico di Bari. Professore Ordinario di Nefrologia presso l'Università degli Studi di Bari, Coordinatore del Centro Regionale Trapianti Regione Puglia, Presidente della Scuola di Medicina dell'Università degli Studi di Bari, Presidente Fondazione Italiana Del Rene (FIR); **Dott. Filippo Aucella**: Direttore Unità Operativa Nefrologia e Dialisi presso Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; **Dott. Francesco Pesce**: Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico di Bari; **Dott. Mario Giordano**: Direttore Nefrologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII di Bari; **Dott. Giovanni Piscopo**: Nefrologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII di Bari.

5 settembre 2020: 4° smartAIRP CALABRIA - SICILIA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Dott.ssa Carmelita Marcantoni**: Responsabile Unità Operativa Complessa Nefrologia e Dialisi Presidio Ospedaliero Gaspare Rodolico, Catania; **Dott. Renzo Bonofiglio**: Unità Operativa Complessa Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Centro di Ricerca "Rene e Trapianto" di Cosenza; **Dott.ssa Francesca Leone**: Unità Operativa Complessa Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Centro di Ricerca "Rene e Trapianto" di Cosenza.

3 ottobre 2020: 5° smartAIRP CAMPANIA con la partecipazione **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Giovambattista Capasso**: Professore Ordinario di Nefrologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università della Campania "L. Vanvitelli" - Direttore UOC di Nefrologia e Dialisi, AOU Università della Campania "L. Vanvitelli" - Direttore Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (ex Cardio-Toraciche e Respiratorie) - Università della Campania "L. Vanvitelli"; **Dott.ssa Giovanna Capolongo**: Ricercatore Universitario presso l'Unità di Nefrologia, Dipartimenti di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

17 ottobre 2020: 6° smartAIRP LAZIO con la partecipazione di **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia.

Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Pierluigi Fulignati**: Dirigente Medico del Dipartimento di Nefrologia presso il presidio Columbus del Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma - Docente di Nefrologia Attività Professionalizzante, Nefrologia Attività Tutoraggio e Nefrologia ed Ipertensione presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; **Dott.ssa Laura Massella**: Dipartimento di Nefrologia e Urologia - U.O. di Nefrologia e Dialisi IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; **Dott. Marco Galliani**: Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sandro Pertini di Roma; **Prof. Sandro Feriozzi**: Direttore Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle di Viterbo.

14 novembre 2020: 7° smartAIRP FRIULI VENEZIA GIULIA - MARCHE - TOSCANA - TRENTINO ALTO ADIGE e VENETO con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Dott. Marco Lombardi**: Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'ospedale S.M. Annunziata Bagno a Ripoli - Responsabile del Centro dialisi satellite dell'ospedale Nuovo di Borgo S. Lorenzo nel Mugello; **Dott. Raghino Andrea**: Direttore Struttura Organizzativa Dipartimentale Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene - Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedale Riuniti - Ancona; **Dott.ssa Rosaria Polci**: UOC Nefrologia e Dialisi Area Vasta 5 - Ospedale C. e G. Mazzoni via degli Iris 35 - Ascoli Piceno; **Dott.ssa Lucrezia Furian**: Centro Trapianti Rene e Pancreas Azienda Ospedaliera e Università degli Studi - Padova; **Dott. Giuliano Boscutti**: Direttore Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Ospedale Santa Maria della Misericordia.

28 novembre 2020: 8° smartAIRP LIGURIA - PIEMONTE e VALLE D'AOSTA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Luigi Biancone**: Professore Associato di Nefrologia, Università di Torino - Direttore SC Nefrologia-Dialisi-Trapianti U dell'ASO Città della Salute e della Scienza di Torino - Responsabile del Programma di Trapianto renale del presidio Molinette di Torino; **Dott.ssa Silvana Savoldi**: Direttore Unità Operativa Assistenziale di Nefrologia e Dialisi - Ospedale di Cirié Chivasso; **Prof. Giacomo Garibotto**: Professore Associato di Nefrologia, Università di Genova - Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Ospedale Policlinico San Martino di Genova; **Prof.ssa Francesca Viazzi**: Professore Associato di Nefrologia, Università di Genova - Direttore Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Ospedale Policlinico San Martino di Genova; **Dott. Gianmarco Ghiggeri**: Direttore Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Istituto Pediatrico Giannina Gaslini di Genova.

12 dicembre 2020: 9° smartAIRP LOMBARDIA con la partecipazione del **Prof. Francesco Scolari**: Presidente Comitato

Scientifico AIRP - Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia. Direttore Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Spedali Civili di Brescia; **Prof. Piergiorgio Messa**: Professore Ordinario di Nefrologia all'Università degli Studi di Milano - Presidente Società Italiana di Nefrologia - Direttore di Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; **Dott.ssa Maria Teresa Sciarrone Alibrandi**: Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto IRCCS San Raffaele, Milano; **Prof. Giovanni Montini**: Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Milano - Direttore Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico Clinica De Marchi IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; **Dott. Antonio Mastrangelo**: Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico Clinica De Marchi IRCCS Cà Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; **Dott.ssa Alessandra Boletta**: Direttore Unità Basi Molecolari del Rene Policistico - Divisione di Genetica e Biologia Cellulare Dibit-San Raffaele, Milano; **Dott.ssa Valentina Fanny Leone**: U.O. Nefrologia e Abilitazione al Trapianto di Rene, ASST Papa Giovanni XXIII Ospedale di Bergamo.

Un grazie particolare va a tutti gli specialisti, disponibili ed affettuosi, che ci hanno accompagnato in questo viaggio ed in particolare al Prof. Francesco Scolari, sempre presente a tutti gli incontri nonostante le mille difficoltà.

Grazie a tutti voi per questo anno passato insieme, ci aspetta un 2021 carico di grandi speranze; ...e noi lo trascorremo insieme!

In questo percorso AIRP è vicina a ognuno di voi e lo sarà sempre.

Tanti cari auguri a tutti.

Con grande affetto

Luisa

Luisa Sternfeld Pavia
Presidente

AIRP - Associazione Italiana Rene Policistico

Received: December 3, 2020

Accepted: December 3, 2020

Published online: December 16, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Luisa Sternfeld Pavia
AIRP Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2, 20131 Milano- Italia
luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it

“Lei”

Stare vicino a chi ha una malattia non è semplice. Tante volte pure noi vorremmo scappare da noi stessi. Semplicemente ci vuole coraggio e pazienza a sopportare i nostri dolori, i nostri momenti di fragilità. Perché non si riesce ad essere sempre forti, è impossibile. Quando il dolore è acuto calpesta anche la parte razionale che ci ricorda di non mollare.

Spesso ci domandiamo “Perché a me questa vita? Cosa ho fatto per meritarmi tutto questo?”. Ed oggi, io me lo domando più che mai.

La malattia è arrivata senza volerlo, è nata insieme a noi. All'esterno non sempre si vede ma dentro è viva e si sente.

La mia è una lotta continua contro questa maledetta.

Tre anni fa ero riuscita ad annientarla ma questa volta è tornata più forte di prima. Sembra imbattibile e ti distrugge.

“Lei” mi ha fatto diventare la persona che sono oggi, ho imparato con gli anni ad essere forte e a non arrendermi.

Ero lo stupore dei medici perché non mi hanno mai vista senza sorriso, nonostante tutto. Ero la “ragazza con le palle”, ero quella che sentiva i medici confidarsi “fate piano a toccarla perché non vi dirà mai che le state facendo male, ma sta soffrendo tanto”. Ero la “piccola dolce bimba, così piccola ma con una malattia così grande”. Ero la cocca di ogni dottore perché non mi sono mai lamentata, non ho mai pianto e non ho mai fatto capricci.

Ho conosciuto persone, dentro gli ospedali, che probabilmente oggi non ci sono più. Ho visto bambini più piccoli di me in dialisi. Sono passata in reparti di malattie terminali e ho navigato in ogni sguardo di quei bambini/ragazzi che conoscevano la data di scadenza della loro vita. Ho visto gli occhi di chi si svegliava in terapia intensiva...

Tutte queste esperienze ti segnano dentro e ti cambiano. Impari a vedere la vita diversamente e ad apprezzare tutti quei dettagli che, al giorno d'oggi, la gente considera superflui. Impari a dare valore alla giornata quando apri gli occhi la mattina e puoi dire “oggi sono ancora qui” e quando li chiudi la sera prima di addormentarti e pensare “ce l'ho fatta anche oggi”.

Stare con me non è semplice, sono vulnerabile. Oggi sono sole, poi luna. Oggi sono mare calmo, poi tempesta. Mi piace vivere a mille la vita, adoro la follia. Ho sempre rischiato, “Lei” mi ha insegnato a buttarmi e non avere rimpianti.

Sono metà donna metà bambina, sono un uragano combi-naguai e non ho un carattere facile da comprendere. Spesso vorrei far arrivare alle persone il mio modo di vivere e il mio perché, ma non sempre è facile. Vorrei dar loro i miei occhi per far vedere come guardo io, vorrei dar loro il mio cuore per far capire come amo io. Ma il mondo è difficile, mi spiace non riuscire ad essere compresa. La malattia ti insegna a crescere perché “o sei forte o muori” però allontana anche. Le persone ti considerano diversa da loro, un limite perché non riesci a

fare tutto, un peso perché magari ti sforzi ad essere normale e che stai bene quando non lo sei. Mi sono spesso sentita un rifiuto per colpa di questa dannata.

La malattia è una grandissima puttana e ogni giorno devo fare un mega lavoro su me stessa per accettarla nel mio percorso. Ed è grazie alle mie forze che, nonostante tutto, non ho mai smesso di essere uno tsunami d'amore e di avere sorrisi dipinti sulle labbra.

Quella che sono oggi è la mia rivincita contro “Lei” e la vita.
(Laura R.)

...Non fermarsi mai!!!

Spesso ho pensato di mettere nero su bianco la mia “vita”, la mia esperienza... la mia malattia... ma ora, che mi è stata data la possibilità di farlo, i ricordi, le emozioni, le informazioni si confondono nella mia testa e non so da dove cominciare. Raccontarsi non è semplice, parlare della malattia è ancora più difficile perché si entra in una parte così intima di sé stessi dove ci si può perdere.

Sono Alessandra, ho 45 anni e sono affetta da ADPKD1. Non ho ereditato la malattia ma ho mutato io il gene e qui già si apre un mondo... ma provo a partire dall'inizio.

La prima volta che ho capito cosa fossero i “reni” avevo 14 anni. Sono stata colpita da una colica renale molto forte che mi ha portato ad essere ricoverata per 20 giorni in ospedale dopo un primo passaggio in pronto soccorso dove non presero in considerazione le coliche renali: ero troppo giovane per loro! Mi hanno quindi ricoverato, molti esami, molto tempo passato lì, purtroppo nessuna diagnosi! Riguardando gli esami eseguiti durante quel ricovero, la malattia era già evidente, i miei reni erano pieni di cisti, ma nessun medico me ne parlò. Purtroppo, tutto questo è accaduto dopo un anno dalla morte della mia mamma e sicuramente in un momento così difficile anche il mio papà non ha capito cosa mi stesse accadendo. La mia vita è proseguita, una vita “complicata” di una ragazza in piena adolescenza. Ero accompagnata senza saperlo da un angelo, il mio medico di famiglia, Floriana: è stata lei a capire cosa avessi. Verso i 20 anni, dopo varie coliche e cistiti gestite sempre con antibiotici, mi ha mandato da un nefrologo e qui la scoperta di una nuova parola, nella ricetta aveva scritto “Sospetto rene policistico”, ma anche qui una delusione: il nefrologo che mi visitò esclude categoricamente che ne fossi affetta. Floriana ha continuato a starmi accanto non sottovalutando mai i miei sintomi.

Si continua, si vive, si cresce molto in fretta e non ho tempo di capire come sto e intanto arriva un altro momento di rottura della mia vita: mio papà raggiunge la mia mamma.

Ho 22 anni e devo continuare a farcela, il lavoro, la casa... la solitudine, finché non ho di nuovo altre coliche renali.

Ho circa 25 anni quando mi rivolgo all'Ospedale S. Spirito di Roma dove trovo un nefrologo che mi prende in cura e che dopo un po' mi conferma che sono affetta da rene policistico bilaterale. Da qui comincia la ricerca per capire cosa vuol dire, come evolverà, come cambierà la mia vita. Le risposte erano vaghe e molto molto poche. La frase che mi sono sentita dire più spesso è "non si può sapere come evolverà ma è lenta e poi non si può fare nulla". Infatti l'unica cosa che facevo era prendere le pasticche per la pressione, bere tanto e fare i controlli annuali, semestrali...etc.

Ma non sono mai stata una persona che si ferma senza aver capito, ho cercato di informarmi, di prepararmi, di capire; in questa fase ho provato a trovare altri nefrologi, sono andata dal genetista ma ancora non esisteva un test sulla singola persona... è stato un percorso lungo ma piano piano stavo capendo anche se le informazioni erano poche e difficili da reperire.

Avevo la consapevolezza di quello che mi stava accadendo e sentivo che non sarebbe accaduto tardi come dicevano i medici, ma molto prima. Sentivo il mio corpo cambiare, i miei reni diventavano sempre più grandi, i fastidi aumentavano, il dolore lombare sordo e continuo faceva parte di me, ma avevo imparato una cosa dalla mia vita, o forse era istinto di sopravvivenza: andare sempre avanti!

A 29 anni ho incontrato uno degli angeli della mia vita, Pino, mio marito... ero talmente pronta e mi era così chiaro di come stessi e cosa mi aspettasse, che prima di decidere se la nostra vita insieme era quello che volesse, l'ho portato con me ad una visita dal nefrologo, avevo bisogno che capisse e che anche lui fosse consapevole che avremmo avuto qualche intoppo. Non è proprio una cosa "romantica" da fare, ma era importante per me che lui sapesse che io non ero la malattia, ma la malattia faceva comunque parte di me.

Abbiamo cominciato la nostra vita insieme, ci siamo sposati e abbiamo avuto due meravigliose creature: Lorenzo e Mauro. Essere mamma mi ha aiutato a dare un senso al tanto dolore vissuto da figlia. Dopo la gravidanza di Mauro ho fatto tutti i controlli per poter ricominciare la terapia per la pressione alta modificata durante la gravidanza. Quando sono andata a ritirare le analisi, la ragazza mi disse "aspetti il dottore, le vuole parlare". Ho capito che qualcosa era cambiato. Ero infatti in IRC, insufficienza renale cronica, dovevo cominciare un nuovo percorso, una nuova sfida. Non so cosa ho provato, ma so che sono salita in macchina dove mi aspettava Pino con i bambini, Mauro aveva 2 mesi, e gli ho detto: "è iniziata".

Da qui sono partiti nuovi controlli, la scelta di un centro più vicino a casa che mi seguisse, la dieta iproteica e tante altre cose che non riesco a collocare nel tempo in modo corretto, tutto questo continuando ad andare avanti, il lavoro, la casa, il matrimonio, i figli... Non mi sono mai fermata, neanche un attimo, non ho mai avuto la possibilità di farlo o forse non lo avrei comunque fatto. Non lo so, è una cosa su cui

rifletto spesso, non ho una risposta, so però che a volte mi è mancata l'aria e mi sono sentita profondamente sola, ma il non fermarmi mi ha salvata, ha salvato la mia vita perché non ho mai vissuto da malata. La malattia non mi ha mai tolto la voglia di vivere, mai! Non mi ha mai identificato, era parte di me e alla fine ho accettato di essere così, bionda, forte, cicciottella, femmina, dolce, con il vocione e policistica!

Poi continuando la mia ricerca, sono venuta a conoscenza di un'Associazione che si occupava della mia malattia: AIRP avrebbe fatto da lì a poco un convegno all'Ospedale Pertini. Dovevo andarci assolutamente, sentivo di averne un profondo bisogno, mi piaceva partecipare ad un convegno dove i malati ne erano parte integrante. È stata un'esperienza importante e l'inizio di un legame che è uno dei più belli e importanti della mia vita con Luisa (anche se in quell'occasione la vidi solo in video) e con le persone che ho avuto l'onore e il piacere di conoscere: era il 5 novembre del 2011.

Il tempo è trascorso in attesa del gradino successivo che sapevo avrei dovuto salire, ho continuato a lavorare su me stessa per essere pronta e lo sono stata, ero preparata, sapevo cosa avrei dovuto fare e cosa mi dovessero fare, ma non lo ero ancora emotivamente... Il mio corpo ha continuato a cambiare, la stanchezza cronica è diventata compagna di vita e non è stato semplice vivere la quotidianità, eppure ci sono riuscita! Nell'aprile del 2014 ho fatto il primo intervento per fare la FAV, la prima cicatrice del mio percorso, il primo perché, per avere successo, ce ne sono voluti tre. A settembre alla visita di controllo mi sono fatta accompagnare da mio marito, perché sapevo che era ora. Mi hanno comunicato infatti che dovevo iniziare la dialisi. Non so spiegare cosa ho provato, diciamo che il gradino era molto più alto di quello che mi aspettavo, dovevo salirlo e non sapevo se ce l'avrei fatta.

Ricordo ogni singolo pensiero e sensazione del mio primo giorno di dialisi. L'immagine che mi porto dentro è quella di essere sola davanti la porta in attesa di citofonare per farmi aprire. Non ho citofonato, non ci sono riuscita. Dopo qualche minuto è uscito il primario e mi ha detto "Benvenuta!". Non ho capito quel "Benvenuta", mi sembrava fuori luogo. Ora solo lo capisco: stavo per cominciare una vita parallela che avrebbe affiancato e modificato la mia quotidianità. La dialisi è un mondo sconosciuto a molti, ho sempre pensato che se ne parli poco e che le venga data molta poca importanza. Sugli anni di dialisi avrei molto da raccontare, da condividere, ma sarebbe veramente lunga. La dialisi mi ha provato, trasformato, fortificato e sfiancato. Ho conosciuto il meglio e il peggio dell'umanità e di me stessa, ma la cosa più dura è che ha provato, trasformato, fortificato e sfiancato anche la mia famiglia, mio marito e i miei cuccioli. Ma anche in questo caso sono andata avanti, ho continuato a lavorare, a portare i ragazzi a scuola, etc... La mattina del 24 settembre del 2016, esattamente due anni dopo aver cominciato la dialisi, ho fatto la mia ultima dialisi. Nel pomeriggio ho ricevuto la "chiamata", ero in lista attiva per il trapianto da 18 mesi e mi hanno chiamato. Raccontare il trapianto, le emozioni, le paure... ci

vorrebbe anche qui un mare di parole.

Sono stata trapiantata la mattina del 25 settembre 2016, è andato tutto nel migliore dei modi possibili, ho fatto subito dopo una nefrectomia e, a distanza di due anni, un bypass all'arteria renale. Ho lasciato la dialisi e ho aggiunto cicatrici al mio percorso. Ora sono sempre io, una donna di 45 anni, con una splendida famiglia, qualche chilo in più, la consapevolezza che bisogna andare sempre avanti, con le cicatrici in bella vista, la voglia di vivere, affetta da ADPKD1, un rene nuovo donato dall'amore, pronta a salire altri gradini e molto molto altro!"

Eccomi di nuovo qui a raccontare e a raccontarmi, il perché è semplice, in primo luogo mi aiuta e soprattutto mi fa sentire utile. Quattro anni fa a quest'ora ero in attesa sulle sedie davanti al reparto Dialisi del S. Andrea, vicino alla cappella, non sono mai entrata in due anni, in attesa che dal citofono una voce ci dicesse di entrare, per iniziare le mie 4 ore... le nostre, si lo si fa con dei compagni di viaggio di cui conosci una parte intima, ma allo stesso tempo sai pochissimo di loro. Nel viaggio di cose ne vedi tante di te e di loro... e poi ci sono loro le persone che si prendono cura di te... quello è il loro lavoro, ma non è un lavoro come gli altri, no per niente, in quelle 4 ore si vive insieme una vita parallela, fatta di quotidianità, gesti, saluti... da paziente anche ad occhi chiusi avrei potuto riconoscere chi mi stava attaccando alla macchina... sì la macchina, ma questa è un'altra storia un altro capitolo!

Era la mia ultima seduta di dialisi... ma io non lo sapevo, mentre sei lì esiste solo lei!

... 4 anni a 00:00 al triage di Tor Vergata, l'infermiere mi guarda ed io rispondo come mi hanno raccomandato di dire, devo fare un trapianto mi hanno detto di venire in pronto soccorso... io e Pino dopo aver girato tutto l'ospedale, a me è sembrato così, per esami, lastre, anamnesi, una fantastica doccia al betadine e mille firme... ora siamo in una stanza, in attesa dell'intervento, l'infermiera ci ha detto riposate un po' c'è tempo... io sono sveglia da tanto, ho fatto dialisi, sono uno straccio... ma indovinate chi si è addormentato, Pino?... arrivano si parte, un bacio, un ciao...a dopo. Lo vedo smarrito mentre si chiude la porta, mi si stringe il cuore lo lascio dove sono stata tante volte e non mi piace, a quella porta non puoi bussare, non puoi chiedere, nessuno ti risponde! Mi preparo avendo accanto i miei figli, li sentivo vicino. "Cambio scena" (donna di teatro?)!!! Sento la mia voce che dice, avete parlato con mio marito, parlate con mio marito.... sono in terapia intensiva poi vedo Pino, che bello, la voce di un chirurgo mi dice "hai visto che abbiamo parlato con tuo marito..." devo essere stata insistente??? ... Amore perdonami, io non ti ho pensato ho pensato solo a Lorenzo e Mauro... lo guardo, sta piangendo... anche in questo mi ha aiutato, ha pianto per entrambi, io non ho mai pianto, ma le Sue lacrime mi hanno aiutato tanto!

(Alessandra T.)



Bambini: ecografia o test genetico?

A.M.: Buonasera a tutti. Ho una bimba di 6 anni a cui alla nascita è stata fatta subito un'ecografia per vedere i reni (visto la mia eredità). Fortunatamente, reni puliti. Qualcuno sa a che età dovrei fare un secondo controllo? Io ho il rene policistico dell'adulto.

L.S.P.: Fai fare l'ecografia alla bimba dopo i 18 anni. Eventualmente, quando la pediatra le fa la visita annuale, chiedile se le prova la pressione (sperando che abbia il bracciale della misura giusta!).

G.J.A.: Buongiorno, ho un bambino di 2 anni a cui a poche settimane è stata fatta un'ecografia risultata negativa. La nefrologa pediatrica ci aveva consigliato due vie: analisi genetica oppure ecografia ogni anno. L'analisi genetica è risultata una procedura piuttosto lunga perché non era mai stata fatta in famiglia e forse abbiamo abbandonato l'idea. Ma l'ecografia ogni anno non ci allettava molto. Ho chiesto un secondo parere ad un nefrologo esperto in rene policistico che ha seguito mia mamma per anni post trapianto, e mi ha dato lo stesso suo consiglio: misurazione della pressione dalla pediatra di base. Semplice e meno traumatico. Questo lo scrivo perché leggendo i commenti mi sono resa conto che i medici hanno tanti pareri diversi ma in fatto di bambini penso che dovrebbero seguire una linea comune.

G.L.: Dopo l'età dello sviluppo tra i 18 e 20 anni mi hanno detto i medici. Mio figlio ha la stessa età. Mi hanno consigliato di fare una volta l'anno esami con creatinina e tener controllata la pressione (loro hanno parametri pressori diversi dai nostri).

A.M.: G.L. grazie mille!

G.D.M.: A me il nefrologo disse che i reni di mio figlio erano puliti e puliti sarebbero rimasti a vita. Quando fece ecografia aveva 19 anni.

A.M.: G.D.M. sì, perché per quell'età, qualcosa si dovrebbe già vedere.

S.B.: Anche uno dei miei figli da piccolo non aveva niente e adesso invece che ha 17 anni purtroppo ci sono.

G.D.M.: A.M. tranquilla anch'io avevo paura quando ero in attesa di mio figlio, ma già facendo l'ecografia si vedevano anche i reni di mio figlio ed erano puliti. L'ho fatta fare in età più grande più che altro per scrupolosità, stai serena la malata policistica è dalla nascita. Vi auguro ogni bene.

F.C.P.: Fate fare il test genetico così per scongiurare qualsiasi dubbio. Io alla mia bimba lo farò fare anche se è piccolina.

D.C.: G.D.M. grazie, non lo sapevo.

G.D.M.: Io ho saputo di essere policistica a 20 anni dopo che si è scoperto da mia madre ma già lei era in stato avanzato e dopo 3 anni dalla scoperta ha cominciato la dialisi. È morta a 66 anni dopo 18 di dialisi, io ne ho 59 e sono in dialisi da 2 anni e 7 mesi. Avendolo saputo da ragazza, con la prevenzione, ho avuto un buon margine di libertà.

A.M.: G.D.M. non è così. Se hai il rene policistico dell'adulto, non ci nasci con le cisti.

F.B.: G.D.M. sei in lista per il trapianto?

R.D.M.: A.M. è vero... le cisti sopraggiungono anche dopo i 20 anni.

G.D.M.: F.B. sì sono in lista da due anni e mezzo.

M.M.: A.M. non capisco tutta questa premura, anche a 20 anni perché dovete "rovinare" la vita ai vostri figli nel miglior momento della loro vita su una malattia che forse si svilupperà a 50 anni. Io sono policistico scoperto per caso a 40 anni, a 50 anni iniziato un percorso di 5 anni di dialisi, da gennaio trapiantato. Quando l'ho scoperto è stata una botta psicologica di quelle molto forti, ho visto la fine che hanno fatto i mie parenti (nonna, zia e madre) divorate dalla dialisi fino alla morte e sono contento che mia mamma, con cui avevo un ottimo rapporto, quando gli ho chiesto perché faceva la dialisi mi ha risposto "i miei reni non funzionano più" ma non mi ha detto che aveva una malattia ereditaria e che anch'io avrei potuto prenderla. Io fino a 40 anni ho vissuto una vita magnifica, poi sono andato in depressione molto forte, pertanto lasciate vivere serenamente la vita ai vostri figli senza terrorizzarli. Dai controlli del sangue, che di norma si eseguono annualmente, se vi è qualcosa ai reni lo si vede ed allora si può approfondire ma non condivido affatto un'ecografia alla nascita roba da paranoia ed autolesionismo, poi ognuno faccia quello che vuole con i propri figli, ma non rovinategli l'esistenza.

A.M.: M.M. sono punti di vista. Non farò mai pesare nulla a mia figlia, come i miei genitori non hanno mai fatto pesare nulla a me (nonostante io abbia vissuto la malattia e la morte di mio padre. Ma questa è un'altra storia). Vivere nella negazione non è proprio nelle mie corde. Ma in generale. Le cose si affrontano con molta tranquillità. Ci sono e si affrontano. Fare finta che i problemi non esistano e vivere nella negazione non è di certo quello che insegnerò a mia figlia nella vita.

M.M.: A.M. esatto le cose si affrontano quando si presenta il problema, non si affrontano di certo con tranquillità facendogli fare un'ecografia alla nascita, io non vivo nella negazione. Ho una figlia di 19 anni ma non mi passa neanche per il cervello di dirgli che la mia malattia è ereditaria, sono sempre stato molto vago, però fate quello che volete, il mondo è bello perché è vario, io spero solo per i nostri giovani che arrivi un farmaco che fermi queste maledette cisti, tutto qui. Non mi fascio la testa prima di romperla.

F.B.: M.M. a 19 anni sarebbe il caso di iniziare a fare delle indagini. Nascondere la testa sotto la sabbia non porta a nulla. Sapendolo per tempo si può iniziare a evitare certe cose che possono danneggiare ulteriormente.

M.M.: F.B. io non so dove tu vivi, da me ogni anno tutti fanno un controllo del sangue e se tutti gli esami vanno bene non vedo il motivo per cui debba andare ad indagare, poi come ho già detto ognuno fa quello che vuole, io la penso così e non vado di certo a mettergli in testa possibili malattie che nella maggior parte dei casi si sviluppano dopo i 50 anni,

spero che nel frattempo arrivi una cura valida.

F.B.: Ho un figlio anch'io di 19 anni e la nefrologa che mi segue mi ha consigliato vivamente di fare il test genetico.

M.C.: L'ecografia ai reni si fa di prassi a tutti i neonati comunque. Rientra nello screening neonatale.

M.C.: Mio marito policistico. Io sana. Come dice L.S.P. faremo solo controllo pressione ora. Se siete impazienti e non volete "attendere" i sintomi, allora fate il test genetico e saprete subito se vostro figlio ne è affetto o no.

G.L.: M.C. sono anch'io dell'idea di aspettare e più tardi si sa meglio si vive. Però mi permetto di dire che nel momento che avete una relazione seria o vi sposate e pensate di avere figli allora prima fate le indagini...il coniuge ha diritto di sapere se c'è di mezzo una malattia ereditaria. Ho una figlia policistica e non ne sapevo nulla di questa malattia ereditata dal padre.

F.B.: Quando si sviluppa. Tranquilla essendo una malattia tardiva, non metterle ansia fin da piccola. Dai 20 anni in poi un'ecografia ogni due anni.

F.F.: Io policistosi renale di tipo adulto, mia figlia alla nascita già aveva 2 cisti piccole sul rene dx e tre sul sx delle quali due inglobate, ecografia fatta a circa 5 mesi.

M.S.: A me le hanno scoperte che avevo 9 anni. Non ho poi subito tutti questi traumi anzi diciamo che i controlli annuali sono diventati "normali". Ai miei figli durante le eco gravidiche non hanno riscontrato nulla, il nefrologo mi ha detto che comunque prima dei 9-10 anni è un po' inutile fare controlli.

M.M.: M.S. sei stata molto fortunata, io ho visto mia nonna morire in quanto la dialisi esisteva ma non esisteva, ho visto mia zia dializzata avere un'emorragia celebrale e rimanere in coma per 8 mesi, risvegliarsi ed essere rimasta offesa in testa, continuare con la dialisi fino alla morte, ed in ultimo ho visto mia madre iniziare la dialisi, deperire con gli anni di dialisi che l'ha portata all'osteoporosi, ogni volta che prendeva un colpo si frantumava, dal femore, spalle, bacino ed infine morire con una bella emorragia celebrale, pertanto vedi poi tu se un giovane non si può spaventare. Se non hai la fortuna di un trapianto o che arrivi un farmaco questa è la fine di ogni dializzato. Io ho iniziato la dialisi quasi 6 anni fa, poi sono stato trapiantato a gennaio 2020, di quelli che c'erano in dialisi con me ne è rimasta solo 1 donna viva, gli altri sono tutti deceduti con sofferenze atroci.

M.S.: M.M. ma che dispiacere. La mia nonna materna è morta per le cisti ma all'epoca non si conoscevano. Mia mamma, mio fratello e mio zio dialisi e trapianto e stanno bene per fortuna. A me hanno trovato e già chiuso un aneurisma cerebrale. Invece la gemella di mia mamma che non ha voluto il trapianto dopo anni di dialisi ha fatto la fine di tua mamma. Ma io dico finché c'è speranza speriamo. La medicina ha fatto passi da giganti.

M.O.: Io l'ho scoperto a 28 anni, le cisti erano molto piccole. Mio figlio ha 39 anni e non ha nulla ringraziando Dio.

A.G.: Io facevo regolarmente ogni anno eco ai miei figli, ma la certezza che non abbiano ereditato te la può dare solo il test genetico.

P.C.: A mio figlio hanno diagnosticato il rene policistico a sei mesi...

M.C.: P.C. Ma dominante?

P.C.: M.C. Sì. Suo papà è entrato in dialisi a 43 anni e ha fatto il primo trapianto a 44. Speriamo che mio figlio sia più fortunato...

M.C.: P.C. siamo sulla stessa barca.

L.I.: Io avevo 8 anni, ne avevo una a destra ed una a sinistra.

D.P.: A mio figlio a 8 anni non si vedeva niente. A 14 anni congenito rene policistico.

L.S.: Ciao a me hanno detto dopo i 18/20 anni.

M.A.G.: A me le prime sono comparse a 23 anni.

S.B.: Dopo i 18 a me.

G.C.: Sui dieci anni in bocca al lupo.

G.C.: Buongiorno carissima ancora è piccola, almeno 10/12 anni si vede qualcosa, però stai tranquilla la medicina va avanti veloce io pure rene policistico per fortuna trapiantato da 26 anni. Ciao felice giornata.

M.E.: Uno dei due miei figli a 4 anni si vedevano già.

M.M.D.R.: Io il primo controllo l'ho fatto a 18 anni.

Testimonianze da Facebook (agosto-settembre 2020)



DGP - Diagnosi Genetica Pre-impianto

G.S.: Buonasera. Vorrei sapere se qualcuna di voi si sia sottoposta a inseminazione o fecondazione per scongiurare la trasmissione della propria mutazione o quella del proprio compagno (mutazione) ai figli, se i medici consigliavano l'uno piuttosto che l'altro metodo e se la gravidanza è andata a buon fine nell'uno o nell'altro caso. Grazie a chi vorrà rispondermi

C.N.: Io ho avuto una gravidanza prima che scoprii che mio marito ne fosse affetto. L'anno scorso abbiamo scoperto che mio figlio aveva delle piccole cisti ai reni. Ora ha sei anni.

R.R.: Io due gravidanze naturali, nonostante sapessi della patologia. Né la mia nefrologa né la ginecologa mi hanno spinto verso la fecondazione assistita. Entrambe le gravidanze e i parti sono andati bene, solo dopo la nascita del secondo figlio la pressione si è alzata leggermente e ora ho iniziato a prendere un antiipertensivo. La funzionalità renale è un po' diminuita ma ancora sotto controllo. I miei figli sono ancora piccoli e non gli ho ancora fatto analisi.

D.C.: R.R. ho fatto come te... Anche se sono grandi solo ecografie e non voglio indagare nel genetico (già lavoro in questo settore)

R.D.: D.C. lavoro anch'io nel settore... penso però che più avanti gli farò fare il test.

D.C.: R.R. guarda ho vissuto asintomatica per 50 anni circa...

Le gravidanze, la vita... gli imprevisti sorvolano. Se sarà una loro decisione sì!

R.R.: D.C. io purtroppo l'ho scoperto a 17 anni, finora fortunatamente ho vissuto abbastanza tranquillo grazie anche a qualche attenzione nella dieta e a bere tanto, ma non ho ancora 40 anni e i primi fastidi iniziano a sentirsi. Siccome la mia mutazione è di quelle bruttine, se loro ce l'hanno la manifesteranno sicuramente prima dei 20 anni ma magari se lo sappiamo prima con qualche attenzione in più nella dieta arriveranno meglio di me! Imprevisti permettendo!

D.C.: R.R. non mi sono mai sentita ammalata, finché ho inciampato nel percorso... Ma sono grandicella rispetto a voi. Riguardarsi e volersi bene è il primo vero passo!

L.F.: All'ultima visita prima del lockdown la mia dottoressa mi parlava di questa opportunità (test) per avere un figlio ma poi è rimasto tutto sospeso!!!

P.R.: A me non sono riusciti a trovare la mutazione ma se l'avessero trovata avremmo sicuramente fatto la fecondazione assistita con la selezione pre-impianto. Non potendo farlo abbiamo deciso di lasciare perdere. Fai quello che ti senti!

G.S.: P.R. scusami se vado nel personale, ma hai lasciato perdere nel senso che non ricorrerai alla fecondazione o non avrai un figlio? Se preferisci e hai voglia rispondimi in privato! Grazie...

P.R.: Grazia non posso fare la fecondazione perché non avendo trovato la mutazione su di me (nonostante malattia conclamata) non possono fare la pre-selezione perché non sanno cosa cercare. E per questo motivo, dovendo farlo normalmente diciamo, abbiamo deciso di non averne.

G.S.: P.R. grazie per la sincerità!

P.R.: Grazia figurati. Questa è stata la nostra scelta, ma ripeto una volta avute tutte le informazioni da medici e persone competenti la scelta finale spetta a voi, fai quello che senti

G.P.: Ho scoperto dopo il secondo figlio di avere reni policistici, hanno i reni policistici anche loro!!! Al grande hanno consigliato la fecondazione assistita con la selezione degli embrioni sani!!!

E.S.: Io mi ero informata e il centro dove sono andata io, specializzato in fecondazione assistita, mi diceva che per questo tipo di patologia genetica occorre andare in Spagna e quindi ci ho rinunciato.

M.D.: Noi abbiamo fatto la ICSI perché a forza di provare ero arrivata alla veneranda età di 44 anni. Io rene policistico da più generazioni, il mio compagno portatore sano di fibrosi cistica e per questo non ci hanno consigliato la diagnosi pre-impianto perché anche questa può avere i suoi contro. Che io sappia però solo con la fecondazione assistita puoi valutare le malattie del nascituro. Per rispondere a tutte le tue domande, Samuel è nato con taglio cesareo dopo una gravidanza seguita dal GAR. Già in ecografia prenatale mi hanno detto che non vedono cisti nei reni ma gli controllo la pressione annualmente e segue la mia dieta. Detto questo segui solo quello che pensi sia giusto per te.

L.I.: Buonasera a tutte... vi racconto la mia storia... due anni fa io e il mio compagno abbiamo deciso di avere figli e così

abbiamo iniziato a provare... ma niente!!! È iniziata la mia odissea, la disperazione, la paura... dopo vari controlli mi dicono che ho le tube chiuse e che naturalmente non arriveranno. Mi è crollato il mondo addosso, mi sono sentita incompleta. Ho iniziato ad avere paura che il mio compagno mi potesse lasciare, pensavo: cavolo già ha accettato la mia malattia adesso anche questo!!! Invece mi sbagliavo, abbiamo iniziato il percorso per la fecondazione assistita con analisi pre-impianto. Stiamo aspettando che arrivino i risultati sui nostri 9 fagiolini e poi nella prima settimana di settembre ci sarà il transfer... mi auguro che vada tutto bene...

P.R.: Luisa in bocca al lupo. Per fortuna io non mi sento incompleta senza figli, anzi! Però siamo tutti diversi. Vedrai che andrà tutto bene.

P.C.: L.I. in bocca al lupo!!!

G.S.: Grazie per le vostre risposte ed in bocca al lupo per i vostri percorsi! Siate felici

F.B.: Non me ne intendo, ma se c'è una possibilità di praticare la fecondazione assistita, io non ci penserei due volte!

F.P.: Anche noi siamo in stand by perché non è stata trovata la mutazione genetica del mio compagno... io ci spero ancora, magari tra un po' troveranno il test anche per il suo difetto genetico... Ho quarant'anni purtroppo il tempo è tiranno! È vero una donna e una coppia possono essere completi anche senza figli, ma il mio desiderio di famiglia è molto forte e non posso dirmi serena. In bocca al lupo!

Testimonianze da Facebook (agosto-settembre 2020)



La paura...

A.E.: Non so cosa mi stia succedendo, ma da questa ultima ecografia sono distrutta moralmente... Penso a tante cose, soprattutto ai miei figli... Qui sul gruppo vedo che siete combattivi... Inizialmente quando ho scoperto 9 anni fa di essere affetta da malattia del rene policistico ero più tranquilla rispetto ad ora, non sapevo bene di tutti questi sintomi e conseguenze. Ora sto in una fase psicologica in cui ho paura...

Ho voluto condividere questo momento con voi tutti perché secondo me siete gli unici a potermi capire...

P.C.: Mi dispiace che tu stia attraversando un momento così difficile. Hai pensato di rivolgerti ad uno psicologo? La salute mentale è importante tanto quella fisica e, se giustamente ci facciamo seguire dai nefrologi per la nostra patologia, non dobbiamo escludere un aiuto competente se pensiamo di averne bisogno anche per l'aspetto emotivo. Non basta sentirsi dire "devi essere forte", "guarda chi sta peggio di te", "fatti coraggio per i tuoi figli". Non è una colpa chiedere aiuto!

A.E.: Credo che la salute mentale si curi con l'amore delle persone che ci circondano, purtroppo nessuno tra le persone a

me più vicine ha capito come mi sento, più sto male più c'è il vuoto intorno... Ho pensato di scrivere nel gruppo perché forse siete tutti gli unici a poter capire il mio stato d'animo. Siamo tutti quel numero 1 su mille!!!

P.R.: Le persone che ci sono vicine ci vogliono bene, ma non tutte possono avere i mezzi per aiutarci psicologicamente per quello che il consiglio di Paola può essere valido e di supporto. Spero tu possa sentirti meglio.

A.E.: La penso diversamente, un mezzo ce l'hanno, l'amore... Un abbraccio vale più di mille parole, soprattutto adesso...

D.Z.: Io ho avuto un periodo difficile quando mi sono accorta che la dialisi si stava avvicinando, ho scelto di farmi aiutare e so di aver fatto la scelta giusta e poi è arrivato l'espianto di un rene, la dialisi e il trapianto e ho trovato una forza dentro di me che nemmeno sapevo di avere. Ora non mi spaventa più niente e ogni tanto ancora ci penso a quando ero sfinita ma non so come ho trovato le forze per superare tutto.

D.P.: Ascolta non pensare mai negativo, fai tutto ciò che hai sempre fatto vivi la tua vita, esci vai al bar, vai in pizzeria, goditi la vita... la miglior medicina è sorridere sempre e non pensare ai guai!

R.G.: È normale... è la natura dell'essere umano. Io e mio figlio siamo policistici entrambi e fino ad adesso a progressione lenta, anche se io ho l'ipertensione, l'aritmia e spesso sono soggetta a scoppio di cisti. Andiamo dallo stesso nefrologo e cerchiamo di vivere in modo sano ed equilibrato. Stai serena, non farti la testa prima di romperla.

K.R.: Giorno per giorno... Così cerca di affrontare la vita... assapora il momento presente: è l'unico che veramente ci appartiene. Sii forte: remi in barca ed avanti tutta... affronta qualsiasi tempesta con dignità e coraggio: sarà la forza e l'esempio di domani per le tue creature.

N.M.: Succede anche a me, è normale, però dobbiamo confidare in Dio e nella ricerca, siamo sempre uniti, uno per tutti, tutti per uno!

N.S.: Anche io sono in un momento no... Penso ai miei figli. Mi sembra che tutto questo peso mi schiacci... È non solo il peso delle cisti... Ma non è sempre così difficile... alle volte capita.

P.B.: Ti comprendo. Io l'ho scoperto a 24 anni, ero incinta della mia seconda bimba. Sono sprofondata nel panico poi grazie a Dio ho imparato a gestire tutto dal cibo ai comportamenti e ai farmaci selezionando tutto quello che non andava fatto. Ho 56 anni, sto in dieta aproteica, ho cresciuto 3 figli e 3 nipoti e so che affronterò passo dopo passo quello che la vita ha preparato. Spero per i miei figli un decorso sempre più favorevole, la ricerca sta andando avanti ma la positività è un'arma per combattere meglio. Ti abbraccio e ricordati che non sei sola!

G.P.C.: Non ti abbattere, non ti capiterà nulla che tu non abbia la forza di affrontare. Non metterti tutto davanti ma fai un passo alla volta. Ricordati che non sei sola, tutti siamo pronti a sostenerti tra i primi i tuoi medici che sapranno consigliarti passo dopo passo. Pensare ai tuoi figli deve darti forza... andare avanti per loro deve essere il tuo imperativo e poi vedrai quanta strada avanti avrai fatto carissima amica.

A.C.: Forza e coraggio per tutti, MAI abbattersi.

P.C.: Cara, i momenti di sconforto prendono tutti. Tu non mollare. Non pensare a cosa può succedere o non succedere. Affronta ogni giorno per quello che è. Momenti belli e momenti brutti. Io ho mio marito dializzato ed è dura però ci sono anche i momenti belli. Il mio bambino gli dice sempre che deve stare tranquillo. E gli fa passare tutti i brutti pensieri...

S.G.: Noi malati di rene policistico siamo davvero degli eroi... Nonostante il peso di quello che abbiamo, cerchiamo di viverci la vita a 360 gradi... Siamo davvero gente cazzuta. Io all'inizio passavo giornate a deprimermi perché non c'era giorno che uno mi chiedesse se fossi incinta... Ora non resto più male anzi! Delle volte rispondo di sì ed evito pure le code... E mi faccio una risata. Vivo la vita sorridendo sempre e cercando di non far pesare tutto alla mia famiglia... Loro devono essere tranquilli... Non devono soffrire o stare male!

M.B.: Vivo anch'io le tue paure e come un po' tutti qui nel gruppo, alterniamo momenti tristi alla forza di reagire, sfogarsi con gli altri può fare solo bene.

G.F.: Sono forte e combattiva per natura come molti in questo gruppo... ma non siamo di ferro. La paura, lo sconforto, la tristezza sono umane. Poi penso che a chiunque da un giorno all'altro può succedere qualsiasi cosa da stravolgere la vita. Anche chi è nato sano può, nel corso della sua vita, avere problemi di salute. Ragion per cui mi risolvo pensando che è meglio vivere il presente, il futuro è incerto per tutti, nessuno escluso. Noi sappiamo ciò a cui andiamo incontro ma la speranza che un giorno possa esserci la possibilità di curarsi e guarire non mi abbandona. Per cui, forza! Un abbraccio

S.G.: La nostra malattia. Un'opportunità!

T.S.: Ti capisco, capita spesso anche a me.... Forza tutto passa prima o poi!!! Un abbraccio

L.S.: Bisogna vivere il presente serenamente, del futuro non c'è certezza per nessuno, quindi mai lasciarsi la testa! Forza e coraggio!

A.R.: Io sono messa uguale in questo periodo!

C.L.: È dura ma pensa che nel mondo ci sono persone con malattie peggiori e senza via d'uscita. Noi abbiamo la fortuna, malgrado le sofferenze di vivere... e non è poco.

A.E.: È ciò che penso ma ho paura perché dipende dall'evolversi, temo per i miei figli... Io sono genitore unico, il solo pensiero che loro rischiano di crescere anche senza di me mi spaventa.

C.L.: Lo so, io sono sola e figlia unica, mia figlia con il rene policistico è figlia unica, non bisogna disperare. Perché dovresti morire? Il tutto potrebbe evolversi ma c'è la dialisi e il trapianto e per i nostri figli la medicina farà passi da gigante. L'importante è non deprimermi. Di dove sei?

A.E.: Napoli

V.D.M.: Beh, ci vuole una buona dose di resilienza... Ti scoprirai molto più forte di quanto tu non creda...

A.M.: Anche io se penso a mia figlia vado in panico. Anche perché ho ben in mente quello che abbiamo vissuto con mio padre e vorrei che lei non lo visse. Il pensiero mi terrorizza.

Cerco di non pensarci e mi godo la vita con lei finché sto bene.

K.B.: Lo sconforto arriva, i pensieri anche, però forza non mollare mai, tra di noi ci si aiuta molto. Un abbraccio!

M.P.P.: Ci passiamo un po' tutti nei momenti di sconforto, l'importante è non arrendersi e trovare sempre un motivo per andare avanti... prenditi del tempo per te.

C.E.: Buongiorno... Stai tranquilla il più possibile e segui ciò che ti dicono i nefrologi. Io sono oltre 40 anni che so di essere policistico. Buona vita.

F.B.: Tranquilla, mangia in modo sano, evita soprattutto zuccheri e caffeina. Controlla i grassi e non eccedere con le proteine. Fai sempre, per quanto ti è possibile, del movimento. Ciao!

G.P.: Non devi mai abbatterti! Solamente pensando ai figli hai la forza necessaria per combattere. Io ho anche una figlia (ha 11 anni e lo sa) per me vivo serenamente, per lei all'inizio ho sofferto e adesso mi dico sempre: sono sicura che troveranno una cura buona anche per noi.

A.E.: Grazie a tutti!!!

L.V.: No succede a tutti noi... credimi io stessa ho richiesto aiuto psicologico. Stai tranquilla sei tra amici e ti capiamo e ti siamo vicini!

G.C.: Ciao... tranquilla, capita a tutti... pensando ai figli si ha più forza per andare avanti! Pure io rene policistico e per fortuna sono trapiantato da 26 anni. Un abbraccio carissima amica

G.P.: È dura da affrontare, io alterno periodi belli e a periodi bui!!! Se non riesci da sola cerca aiuto psicologico!!! Purtroppo chi è vicino a volte non riesce ad aiutare! Un abbraccio

F.F.: Forza non ti abbattere!!!

A.E.: Siete stati davvero tanti... Grazie a tutti per le vostre parole di conforto.

Testimonianze da Facebook (agosto-settembre 2020)

Received: December 3, 2020

Accepted: December 3, 2020

Published online: December 16, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2, 20131 Milano- Italia
Segreteria.airp@renepolicistico.it

L'eredità di Florence Nightingale nel 2020, Anno Internazionale dell'Infermiere: una revisione narrativa

Luigi Apuzzo¹, Maddalena Iodice², Elena Brioni³, Cristiano Magnaghi⁴, Maria Teresa Parisotto⁵, Francesco Burrai⁶

¹AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, Cardiologia d'emergenza con UTIC, Caserta - Italia

²ASL ROMA4, Ospedale San Paolo, UOC Ostetricia e Ginecologia, Civitavecchia, Roma - Italia

³Research Nurse, Ospedale San Raffaele, Genomics of renal diseases and hypertension Unit, Milano - Italia

⁴Research Nurse, Ospedale San Raffaele, Divisione di Ricerca di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Milano - Italia

⁵Executive Director, European Specialist Nurses Organization (ESNO), Brussels - Belgio

⁶SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna, Sassari - Italia

Florence Nightingale's legacy in 2020, International Nurses Year: a narrative review

Background: Nurses guarantee assistance using different nursing theories, which present different conceptual frameworks, but which have a common vision in the whole of the human being, his holistic needs and the connection with the environment. Florence Nightingale was the first to introduce aspects of the scientific method, structuring a theory focused on the connection between the management of the physical environment and the actions of nurses.

Methods: The aim is the evaluation of Nightingale's theory in reference to its contemporary integration, through a narrative review of the literature.

Results: The action of nurses on the environment according to Nightingale's theory in care settings and hand hygiene is identified as fundamental in the fight against the spread of infections and in the implementation of the holistic vision.

Discussion: Nightingale's theory shows elements of applicability and modernity, such as the acquisition of a greater awareness of healthcare professionals in relation to the care of environments and hand hygiene.

Conclusions: Florence Nightingale's theory presents aspects of validity, but further studies are needed to contribute to the evolution of her model, especially in its contemporary contextualization.

Keywords: Environmental theory, Florence Nightingale, Health contexts, Nurses

Introduzione

Florence Nightingale, fondatrice dei moderni modelli infermieristici, già duecento anni fa ha dimostrato che gli outcome dei servizi sanitari risultano migliorati laddove la leadership ospedaliera è divisa equamente tra medicina, assistenza infermieristica e gestione dei laici. In tal senso, ha

altresì contribuito al miglioramento della salute e al suo sviluppo, divenendo fonte di ispirazione e di studio in tutto il mondo (1).

Alla luce di ciò si stanno riscoprendo alcune delle sue pratiche di osservazione, esperienza, arte e ricerca, inclusa l'attenzione alla persona, al fine di introdurle nell'assistenza infermieristica odierna. Infatti, la sola attività pratica infermieristica senza integrazione della teoria risulta incompleta (2).

Nightingale è stata la prima scrittrice, filosofa, teorica, scienziata infermiera che ha basato la disciplina infermieristica sul prendersi cura della persona attraverso spiritualità e integrità, apportando un approccio olistico dove gli infermieri sono vettore curativo e facilitatore della guarigione, con rispetto dell'uomo e dei suoi sentimenti (3). Nightingale considera con visione globale la sofferenza inevitabile della persona assistita, preoccupandosi anche della mancanza di aria pulita e fresca, di luce naturale, di serenità, di calore o di puntualità nella somministrazione dei pasti (4).

Received: November 19, 2020

Accepted: November 19, 2020

Published online: December 22, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Apuzzo

Cardiologia d'Emergenza con UTIC

AORN Sant'Anna e San Sebastiano

Via Ferdinando Palasciano

81100 Caserta - Italia

luigiapuzzo@hotmail.it

Nella teoria proposta da Nightingale, le leggi naturali regolano il continuum salute-malattia (5). L'assistenza infermieristica è sia una scienza sia un'arte, con un proprio campo d'azione complementare e diverso da quello medico. Le attenzioni degli infermieri vertono sull'individuo, il quale è inserito in un ambiente che agisce sulla salute. A loro volta, gli infermieri agiscono sull'ambiente per promuovere il recupero della salute e la loro pratica è basata su evidenze, abilità e affidabilità. I pazienti necessitano di avere luce, assenza di rumore, acqua potabile, alimentazione corretta, pulizia personale e della biancheria da letto, un letto comodo e aria pura.

Nightingale ha raccolto dati, attraverso cui ha messo in correlazione molti decessi con condizioni antigieniche, calcolando i tassi di mortalità ospedaliera e dimostrando che il miglioramento dei servizi sanitari e igienici riduce morte e complicanze. Di conseguenza, con la sua riforma sanitaria, il tasso di mortalità è calato. Essa, grazie alle sue capacità analitiche, ha dimostrato che i fenomeni sociali potevano essere misurati oggettivamente e sottoposti ad analisi matematica (6).

Scopo della review

Scopo di questa revisione narrativa della letteratura è analizzare e vagliare i contributi teorici lasciati da Nightingale in eredità agli infermieri e ai sistemi sanitari di cura.

Metodi

È stata condotta una ricerca della letteratura attraverso la consultazione dei seguenti database: Cinahl, Pubmed, Cochrane, Google Scholar, Index of thesis. Sono stati inclusi nello studio articoli pubblicati in lingua inglese, negli ultimi dieci anni, con disponibilità di full-text online, contenenti nei loro titoli o abstract le parole: Florence, Nightingale.

Risultati

Le strategie di ricerca adottate hanno portato al reperimento di 418 pubblicazioni, 178 delle quali erano completamente disponibili. Dopo aver escluso i duplicati e gli articoli che non presentavano aderenza o pertinenza all'oggetto di studio, abbiamo ottenuto un campione finale di 10 articoli: 2 survey, 3 revisioni della letteratura, 2 case study, 1 studio qualitativo e 2 descrittivi/narrativi. La metodologia della ricerca è apprezzabile nella Figura 1.

I risultati per gli articoli consultati possono essere consultati nella Tabella I.

Limiti della revisione

I limiti della revisione sono legati al tipo di studi analizzati, rappresentati da revisioni critiche e narrative degli scritti

di Nightingale, casi clinici o sondaggi. Studi che non hanno la stessa forza di pubblicazioni, come revisioni sistematiche della letteratura con meta-analisi o studi randomizzati controllati.

Inoltre, in questa recensione, sono stati inclusi studi da tutto il mondo, rendendo difficile un confronto diretto fra gli stessi.

Discussione

Questa revisione ha esplorato i modelli e le tendenze dell'assistenza infermieristica sulla gestione ambientale, secondo la teoria di Florence Nightingale.

È emerso che la teoria di Florence Nightingale influenza sulla riflessione delle scienze infermieristiche in tutto il mondo perché l'analisi della teoria di Nightingale viene giudicata sulla base di criteri stabiliti, tra cui significanza, coerenza interna, parsimonia, testabilità, adeguatezza empirica e adeguatezza pragmatica. Nightingale descrive in modo molto semplice e chiaro il concetto di ambiente e il suo ruolo nel continuum salute-malattia. Descrive chiaramente l'ambiente e i suoi elementi essenziali, che sono aria fresca, acqua pulita, servizi igienici adeguati, pulizia e luce naturale, e considera la malattia come uno squilibrio in questi elementi essenziali e crede che la manipolazione dell'ambiente renda il paziente incline all'azione della natura. Nightingale era già a conoscenza del ruolo dell'igiene nel controllo delle infezioni (13).

Viene considerata come una innovatrice nell'utilizzo della statistica descrittiva, mediante utilizzo della raccolta e della tabulazione e interpretazione dei dati (15). Nightingale ha contribuito a sviluppare un modello statistico per consentire agli ospedali di raccogliere sistematicamente dati, incidendo sulla gestione della qualità nei setting di cura, dimostrando che le statistiche forniscono un modo organizzato di apprendimento e hanno il potenziale per portare miglioramenti nelle pratiche sanitarie chirurgiche e mediche (3,8). Florence Nightingale ha facilitato il cambiamento delle pratiche assistenziali attraverso la presentazione dei dati organizzati (6).

L'applicazione pratica della teoria analizzata ha bisogno di conoscenze e abilità pratiche. La filosofia di Nightingale è ancora rappresentata nell'essenza dell'assistenza infermieristica e costituisce la base dell'educazione dell'infermieristica. La teoria è stata utilizzata nell'educazione infermieristica e nella cura del paziente in diversi contesti clinici da infermieri di tutto il mondo (3).

Alcuni autori hanno riportato i canoni della teoria riprogrammandoli al mondo odierno (22) e vengono riportati, tradotti dagli autori, nella Tabella II.

La teoria è stata applicata in ambito sia medico che chirurgico, in contesti di assistenza multiculturale e in mancanza di risorse, con l'impegno alla creazione di un infermiere di collegamento per un supporto e un empowerment di pazienti e caregiver (16). La teoria è stata applicata anche per il

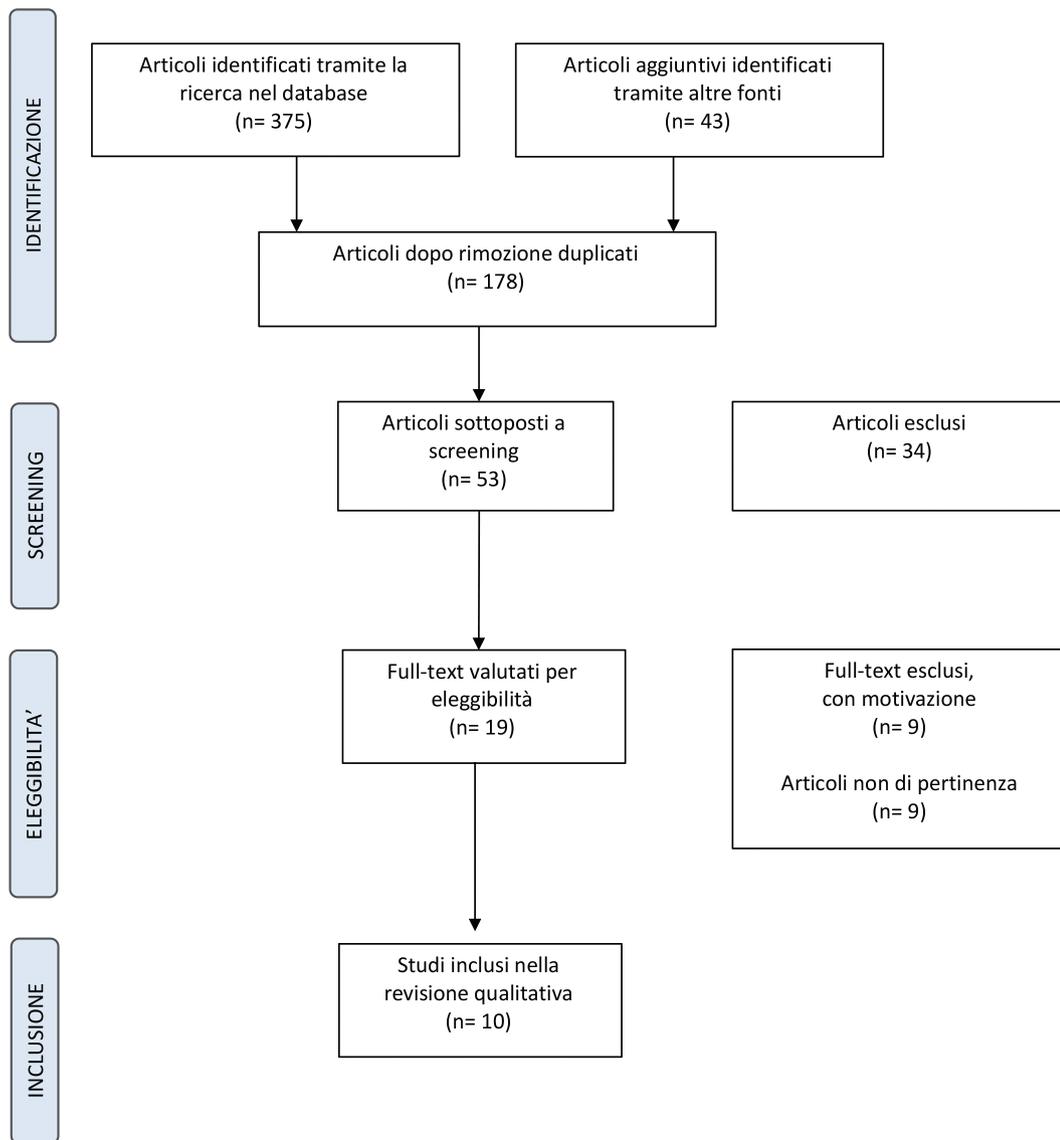


Fig. 1 - Prisma flow chart della ricerca.

miglioramento della consapevolezza dell’igiene delle mani e il conseguente controllo delle infezioni, mediante interventi di formazione e di controllo con survey (9,11), nel miglioramento del controllo della diffusione delle malattie infettive come la TBC (8) e nella gestione delle malattie mediche e chirurgiche come la gestione del paziente portatore di colostomia (3).

La visione olistica dell’assistenza infermieristica di Nightingale è stata utilizzata per migliorare gli outcome delle persone assistite (17). La teoria è studiata sia in ambito ospedaliero sia in ambito domiciliare, per aiutare i pazienti e i loro caregiver, come riportato da alcuni autori che hanno analizzato il pensiero di Florence Nightingale (13).

Le variabili studiate sulla base della teoria ambientale di Nightingale mirano a esplorare ciò che influenza la qualità della cura del paziente e la sua sicurezza. Gli infermieri sono consapevoli del ruolo che l’ambiente ben gestito gioca negli

outcome dei pazienti (10), sebbene non si possano governare tutti gli aspetti dell’ambiente. Il rumore è stato classificato tra le variabili indipendenti più studiate, come il sonno è la più studiata tra le variabili dipendenti. È consigliabile l’uso di metodi misti, qualitativi/quantitativi, per definire meglio anche le sensazioni del personale e degli assistiti in merito allo studio delle ipotesi di ricerca sulla gestione e sulla salute ambientale (10). Gli studi infermieristici sulla gestione dell’ambiente vanno supportati e incrementati, ponendo proprio gli infermieri, come ricercatori primari che sono in diretto contatto con i pazienti, nella posizione migliore per porre osservazione e ricerca, per comprendere meglio come l’ambiente influenzi i loro pazienti durante l’intero e complesso processo di nursing (10).

Dall’analisi della letteratura si evince l’esistenza di una diversa percezione della teoria ambientale di Nightingale, intesa come la valutazione della salubrità ambientale,

Tabella I - Risultati della ricerca

Articolo	Maggiori risultati
Frello AT, Carraro TE (2013). Florence Nightingale's contributions: an integrative review of the literature. <i>Esc Anna Nery Rev Enferm.</i> 17(3): 573-579 (2).	<p>Revisione della letteratura, analizzati 33 articoli pubblicati negli anni 2004-2011. Emerge la versatilità delle idee di Nightingale e gli autori evidenziano come i suoi scritti influenzino diverse discipline, oltre l'infermieristica, come la statistica, l'amministrazione delle politiche sanitarie, la sanità pubblica, la spiritualità e la fisioterapia. Con le sue competenze analitiche ha intrapreso un progetto di miglioramento della qualità dell'assistenza ospedaliera, dimostrato dalla sua documentazione quantitativa e dagli outcome assistenziali, introducendo una visione della pratica infermieristica in relazione diretta con i pazienti, dell'ambiente e dell'organizzazione, riuscendo a completare la riforma ospedaliera e cambiando la realtà negli ospedali. Prima dei suoi interventi, insetti e roditori condividevano il cibo con i pazienti e i morti e i sopravvissuti rimanevano nello stesso letto. Dopo Florence, gli ospedali hanno iniziato a considerare la salute come risorsa principale e il miglioramento della qualità di vita come obiettivo da perseguire. Emerge un approccio olistico adottato dalla teorica nella cura della persona e l'importanza della leadership infermieristica nell'adottare modelli di gestione positivi, attraverso conoscenze e competenze cliniche congiunte a decisioni avallate da evidenze. La revisione mostra tra i risultati che Nightingale, con il suo lavoro amministrativo, ha sottolineato il rapporto tra pulizia dei setting assistenziali e organizzazione del reparto per ottenere migliori risultati assistenziali, e la teorica è stata precursore delle prospettive transdisciplinari, olistiche, empatiche e interdisciplinari.</p> <p>Si confrontano i 13 canoni della teoria di Nightingale rapportandoli al concetto di assistenza odierno. Tra i canoni ritroviamo la ventilazione, il riscaldamento, la luce, la pulizia delle stanze e dei muri, il rumore, la pulizia del letto e della biancheria e l'igiene personale, che, oggi, vengono interpretati con il concetto di ambiente fisico, mentre le speranze e i consigli in materia sanitaria divengono, ora, l'ambiente psicologico; il controllo di assunzione del cibo oggi trova riscontro nello stato nutrizionale e l'osservazione dei malati si evolve nel concetto odierno di pianificazione e gestione delle cure infermieristiche. Il modello di assistenza infermieristica della teoria è pianificato e sistematico ed è precursore di quello che oggi definiamo "processo di nursing" e prevede una sequenza di quattro fasi: osservazione, identificazione degli interventi ambientali necessari, la loro implementazione e l'accertamento dello stato di salute. Alcuni studi nella revisione sono in contraddizione perché, mentre alcuni dei loro confermano il sostegno e la cura di Nightingale alle persone ferite nella guerra e il contributo alla crescita del sistema assistenziale, altri criticano la sua posizione amministrativa e la dedizione a registrare i suoi successi.</p>
Harper, DC, Davey KS, Fordham PN (2014). Leadership lessons in global nursing and health from The Nightingale Letter Collection at the University of Alabama at Birmingham. <i>Journal of Holistic Nursing.</i> 32(1): 44-53 (7).	<p>Studio descrittivo, analisi di 31 lettere di Nightingale dell'unità Collezioni storiche della Biblioteca di Scienze della salute di Lister Hill, Università di Alabama, Birmingham. Si riporta l'essenza del pensiero della teorica sull'importanza del ruolo centrale degli infermieri, sull'influenza che essi hanno sulla salute pubblica e sull'importanza di una manipolazione dell'ambiente per garantire una migliore condizione per la salute pubblica. Nightingale ha incoraggiato le riforme basate sullo sviluppo degli infermieri e ha influenzato scelte di governo sulla sanità pubblica e sui servizi igienico-sanitari, riportando statistiche su morbilità e mortalità e una politica basata sulle evidenze, concentrandosi sulla difesa della salute e sulla garanzia di equità e giustizia sociale, credendo nell'importanza dei partenariati collaborativi e nella difesa delle politiche per i cittadini per agire per conto del loro benessere.</p>
Awalkhan A, Muhammad D (2016). Application of Nightingale Nursing Theory to the Care of Patient with Colostomy. <i>European Journal of Clinical and Biomedical Sciences.</i> 2(6):97-101 (3).	<p>Case study condotto in Pakistan, dove si è utilizzato il modello di assistenza infermieristica basato sulla teoria di Nightingale in uno scenario clinico reale. Il paziente presentato era portatore di colostomia e febbrile e presentava una ferita settica. La sacca per colostomia era coperta solo da una busta di plastica, con la pelle dell'addome rossa e lacerata. La paziente viveva in una piccola casa e la sua stanza era condivisa da 5 bambini, dalla suocera e da due bovini. Era presente un'infezione intestinale dovuta all'acqua insalubre raccolta da un pozzo. Il modello di Nightingale si attua anche attraverso il processo riparativo fornito dalla natura, valutando l'ambiente fisico attraverso 13 canoni. La casa in cui vivevano era dannosa per la salute. Usavano l'acqua di pozzo e il campo vicino per scopi igienici. La fuoriuscita del contenuto di feci aveva infettato la stomia e lacerato la pelle. Gli autori hanno applicato le diagnosi infermieristiche e hanno proceduto a educare paziente e caregiver in merito all'importanza di bere solo acqua potabile e all'importanza della pulizia dello stoma, che veniva pulito insieme alla cute circostante e coperto con una sacca per colostomia, insegnando le procedure a paziente e caregiver. Le finestre della stanza erano tenute aperte per garantire la ventilazione. Gli autori spiegano che i fattori ambientali erano stati valutati per evitare disturbi nel sonno, compresi quelli dovuti ai conviventi, e veniva spiegato alla paziente che la sacca per stomia non si sarebbe aperta durante il sonno, poiché era chiusa meccanicamente, così da tranquillizzarla e da generare meno ansia che incidere negativamente sul sonno. Seguendo il modello offerto dalla teorica, veniva contattato un nutrizionista in merito al menu alimentare. Gli autori concludono che l'applicazione della teoria di Nightingale ha portato al raggiungimento di migliori outcome di salute.</p>

Articolo	Maggiori risultati
Kamau SM (2015). Applying Florence Nightingale's Model of Nursing and the Environment on Multiple Drug Resistant Tuberculosis Infected Patients in the Kenyan Setting. <i>Open Access Library Journal</i> . 2(08):1 (8).	Case study, applicazione della teoria di Nightingale per il trattamento di pazienti con tubercolosi in Kenya. Secondo la teoria, i reparti di isolamento e le strutture in cui sono gestiti pazienti affetti da TBC resistenti ai farmaci devono soddisfare 5 elementi essenziali per una "casa sana": acqua e aria pulita, sistema fognario, pulizia degli ambienti, luce naturale. L'aria fresca e la luce svolgono un ruolo chiave nella cura della TBC, in quanto il batterio è sensibile alla luce e il paziente possibilmente deve stare all'aperto. Le stanze devono avere ampie finestre apribili, non solo per l'ingresso di luce naturale e di aria fresca, ma anche perché, come riportato dalla stessa Nightingale: "i nervi dei malati soffrono nel vedere le stesse pareti e gli stessi soffitti negli stessi dintorni". L'aria fresca che circoli correttamente diviene essenziale, dato che i pazienti affetti da tubercolosi presentano sudorazioni notturne. Gli autori hanno proceduto a una corretta selezione e somministrazione della dieta ed è stato monitorato il dispendio di energia del paziente, monitorando il peso e l'indice di massa corporea, poiché la maggior parte dei pazienti TBC, inappetenti, tende a perdere peso. Gli autori hanno anche mostrato il modello della teorica in merito all'advocacy dei pazienti, che garantisce attivismo per favorire l'assistenza primaria indipendentemente dalle possibilità economiche, riportando come, grazie all'attivismo generato dall'applicazione della teoria di Nightingale, il governo abbia accettato di pagare la cura per diversi pazienti in condizioni economiche sfavorevoli.
Quilab MT, Johnson S, Schadt C, et al. (2019). The effect of education on improving hand hygiene compliance among healthcare workers. <i>Hos Pal Med Int Jnl</i> . 3(2):66-71 (9).	Studio, di cinque settimane, con 120 partecipanti (40 medici, 40 infermieri, 40 tecnologi), che sono stati osservati nel pre/post di un intervento educativo basato sulla teoria di Nightingale sulla prevenzione delle infezioni conseguente al lavaggio delle mani. Sono stati rilevati i dati di baseline pre-intervento per ciascun gruppo. I risultati, nel post-intervento hanno mostrato un aumento di conformità del lavaggio delle mani del 20% tra i medici (dal 45% al 65%, $p < 0,05$), del 15% tra gli infermieri (dall'80% al 95%, $p < 0,05$) e del 5% tra i tecnologi, $p > 0,05$. Lo studio implica che un intervento educativo è efficace nel miglioramento dei tassi di conformità dell'igiene delle mani tra il personale.
Zborowsky T (2014). The legacy of Florence Nightingale's environmental theory: nursing research focusing on the impact of healthcare environments. <i>HERD: Health Environments Research & Design Journal</i> . 7(4):19-34 (10).	Revisione della letteratura in studi pubblicati sulla teoria di Nightingale su riviste infermieristiche nel periodo 2007-2013. Ha analizzato 67 studi di 25 riviste infermieristiche. Gli infermieri sono attenti agli effetti dell'ambiente sugli esiti di salute dei pazienti, quando la temperatura nelle stanze dell'ospedale è troppo alta o quando gli spazi sono ristretti o quando c'è troppo rumore. Le riviste con il maggior numero di articoli si concentrano sulla qualità dell'assistenza al paziente, maggiormente in setting critici (13 articoli su 2 riviste) e gerontologici (14 articoli su 2 riviste), lasciando pensare che la teoria ambientale venga valutata soprattutto quando si assistono pazienti più vulnerabili, dove le condizioni dell'ambiente circostante influenzano maggiormente lo stato di salute. La qualità del sonno ($n = 6$), e gli errori terapeutici ($n = 4$) sono stati la variabile dipendente citata più frequentemente e sono collegati all'esperienza del paziente (la percezione del rumore durante la notte è un indicatore apprezzato sul punteggio della soddisfazione del paziente). La variabile indipendente che si è ritrovata più frequentemente è rappresentata dal termine "caratteristica ambientale" ($n = 20$), usato per descrivere una moltitudine di caratteristiche dell'ambiente, seguito da variabili indipendenti più citate, che sono state "rumore e luce" studiati insieme ($n = 6$) e "rumore" ($n = 5$) e "luce" ($n = 2$) studiati singolarmente. Il disegno di studio di ricerca preferito è stato il case study ($n = 40$), seguito dalle revisioni della letteratura ($n = 13$). Le unità del dipartimento di emergenza ($n = 26$) e le unità di terapia intensiva sono state maggiormente rappresentate ($n = 11$).
Mitchell A, Boisvert E, Wilson T, Hogan S (2017). Hand Hygiene – A Quality Improvement Project. <i>Biomedical Journal of Scientific & Technical Research</i> . 1(7):1985-1988 (11).	Survey di 13 domande, in tre diverse località (Bennington, Vermont, Norfolk, Virginia, e Washington D.C./Maryland), sul miglioramento della qualità per valutare le conoscenze di base degli operatori sanitari in merito all'igiene delle mani. Ai partecipanti è stato chiesto di completare un pre-test via mail, a cui hanno fatto seguito altre due, una contenente un file PDF educativo (poster) e una contenente il post-test, che presentava le stesse domande del pre-test. Gli autori dichiarano molti limiti sulla conduzione della loro ricerca, ma sembrerebbe chiaro un miglioramento nella consapevolezza del ruolo dell'igiene delle mani tra gli operatori sanitari interessati, presumendo una maggiore motivazione nell'essere conformi alle buone regole di igiene e di lavaggio delle mani.
Roque ATF, Carraro TE (2015). Perceptions about the hospital environment from the perspective of high-risk puerperal women based on Florence Nightingale's theory. <i>Revista gaucha de enfermagem</i> . 36(4):63-69 (12).	Studio narrativo basato sulla teoria di Nightingale, presso un'istituzione pubblica nel sud del Brasile, dove sette madri puerperali maggiorenni con neonati ammessi alla terapia intensiva neonatale (TIN) sono state arruolate nella ricerca. Il periodo post-partum, già notoriamente un periodo particolare per le neomamme, in questa situazione diviene ancora più complicato, dato il ricovero dei loro figli in TIN, elevando i livelli di stress. Gli autori hanno agito modificando l'ambiente, creando una camera con 4 letti per le madri dopo il parto, adiacente alla TIN. Le madri hanno avuto la possibilità di vedere i loro neonati e di prendersi cura di loro, dandogli il loro latte, e di applicare la Kangaroo mother care. La stanza aveva finestre apribili per garantire aria fresca e luce naturale, era calda e pulita, e gli infermieri si sono occupati della dieta e dello stato nutrizionale delle mamme, in equipe con il team sanitario.

(continuare)

Tabella I - (continuare)

Articolo	Maggiori risultati
	<p>La camera ha dato alle madri l'opportunità di avere un rapporto amichevole tra loro e la possibilità di parlare per gran parte del giorno delle loro esperienze e delle loro difficoltà, in quanto stavano affrontando la stessa situazione. Nightingale si esprimeva a favore della creazione di gruppi di mutuo-aiuto tra i pazienti, che preferiscono parlare tra di loro, poiché possono comprendere meglio il loro stato d'animo senza lasciarsi andare a giudizi o a commenti destabilizzanti. Gli autori concludono che le donne avevano paura per la loro salute e quella dei loro neonati e pativano la mancanza delle loro famiglie e delle loro case, ma che avere avuto la possibilità di una stanza comoda e pulita in ospedale condivisa con altre donne nella loro stessa situazione era stato loro di grande conforto. Riprendendo la teoria, gli autori sottolineano l'importanza di valutare attentamente sia l'ambiente esterno (ventilazione e riscaldamento, servizi igienico-sanitari, illuminazione e pulizia) sia l'ambiente interno (preoccupazioni e aspetti psicologici) dei pazienti e dei caregiver. Risulta di primaria importanza migliorare e propagare una cultura organizzativa attenta alla cura dell'ambiente ospedaliero. Il tipo di organizzazione riportato dagli autori può garantire la relazione tra il paziente e la sua famiglia e il neonato ricoverato, con l'equipe sanitaria coinvolta nella gestione delle esigenze fisiche ed emotive, per creare un team operatori sanitari-assistiti.</p>
<p>Medeiros ABA, Enders BC, Lira ALBC (2015). The Florence Nightingale's Environmental Theory: a critical analysis. <i>Esc Anna Nery Rev Enferm.</i> 19(3):518-524 (13).</p>	<p>Analisi della teoria ambientale di Florence Nightingale sulla base del modello proposto da Johnson e Webber, conducendo uno studio teorico e riflessivo. Hanno basato l'analisi della teoria su otto criteri, quali significato, confini, linguaggio, concetti, formazione di proposizioni, variabili e ipotesi, al fine di determinare il contributo della teoria alla conoscenza scientifica e nell'aggiunta di conoscenza e delle pratiche. Hanno analizzato il libro "Note of Nursing" e altri libri e articoli scientifici trovati in database online e in biblioteche settoriali. Hanno mostrato che la teoria presenta chiarezza del significato delle idee, attribuendo a questo item 5 punti (il massimo nella misurazione offerta da Johnson e Webber per questo criterio), i confini risultano chiari, il livello di comprensione appare superiore al 90%, i concetti principali e le proposizioni formulate risultano molto facili da capire (valore 7 sulla scala per questo criterio, il massimo), le variabili e le ipotesi sono formulate in modo da aiutare a comprendere e interpretare le proposizioni, l'influenza sulla pratica infermieristica è alta (è possibile identificare i criteri principali per la gestione ambientale sia in ambito ospedaliero sia in ambito domiciliare) e la teoria, infine, ha un'alta consistenza. Gli autori hanno concluso che la teoria di Nightingale ha concetti che rispecchiano i parametri di oggi e la sua rilevanza è considerata un punto di riferimento nella storia dell'assistenza infermieristica. Dunque, "la teoria fa davvero la differenza" nella pratica dell'assistenza infermieristica.</p>
<p>Polivka, BJ, Chaudry RV (2018). A scoping review of environmental health nursing research. <i>Public Health Nursing.</i> 35(1):10-17 (14).</p>	<p>Revisione con l'obiettivo di valutare l'estensione e il focus della ricerca infermieristica pubblicata sulla gestione degli ambienti, conducendo la ricerca su studi pubblicati su riviste infermieristiche peer reviewed tra il 1995 e il 2015, indicizzate in CINAHL, in lingua inglese, per studi riguardanti la ricerca infermieristica sulla gestione ambientale, con almeno un autore infermiere. L'autore riferisce di aver trovato 548 articoli tratti da 118 riviste. Il numero di pubblicazioni annuali è aumentato con il tempo (nove articoli nel 1995, cinquanta nel 2014). Il Paese con la maggior parte degli studi pubblicati (63%) è rappresentato dagli Stati Uniti d'America. Le aree di maggiore interesse sono state tre: la preparazione a catastrofi o a calamità, il rispetto per la salute sul lavoro e l'ambiente familiare. Altre aree di interesse sono state le esposizioni ambientali in generale, la percezione del rischio ambientale, incluso quello generato dal fumo passivo, e l'educazione alla buona salute ambientale. Il tipo di ricerca più utilizzato è stato il disegno dello studio trasversale (42%), seguito dai metodi qualitativi (20%). I risultati presentati dagli autori indicano che vi è un'espansione della ricerca infermieristica pubblicata sulla salute ambientale, con una presenza piuttosto varia di aspetti che legano l'ambiente alla salute. C'è necessità di ulteriori studi per approfondire l'argomento, specialmente in questa era di cambiamenti climatici.</p>

dell'educazione alla salute ambientale e delle esposizioni ambientali (14). I professionisti infermieri clinici e ricercatori hanno ricevuto dalla teoria di Nightingale gli strumenti per esplorare l'impatto della cura dell'ambiente e delle sue modifiche sugli outcome di salute e pubblicarne i risultati in riviste infermieristiche per condividerne e aumentarne la consapevolezza. Gli infermieri di tutto il mondo devono essere incoraggiati e supportati nell'affrontare empiricamente la teoria dell'ambiente e nel promuovere ambienti sani e sicuri. Sono indubbiamente necessari ulteriori studi, soprattutto di intervento, per migliorare le percezioni e le conoscenze

sull'impatto dell'ambiente sulla salute, per la promozione della salute e per la prevenzione delle malattie (2).

Alcuni autori (12) ampliano il concetto di ambiente, differenziandolo in ambiente interno (psicologico del paziente) ed esterno (acqua, aria, luce, rumori, spazio).

È pur da considerare, però, che alcuni concetti contenuti nella teoria sono in contraddizione con le leggi e i regolamenti attuali e non sono applicabili pienamente al contesto odierno, in considerazione dell'evoluzione della figura infermieristica nel tempo, essendo passato un secolo dalla sua emissione. La matrice religiosa ha contribuito all'evoluzione

Tabella II - I canoni della teoria riportati a oggi. Traduzione a cura degli autori, da Selanders, 2010 (22)

Canoni della teoria	Canoni moderni
Ventilazione e riscaldamento Luce Pulizia di camere e pareti Pulizia delle case Rumore Letto e biancheria da letto Pulizia personale	Ambiente fisico
Varietà Speranze e consigli	Ambiente psicologico
Assunzione di cibo Quale cibo?	Stato nutrizionale
Gestione e osservazione dei malati	Pianificazione e gestione dell'assistenza infermieristica

della professione attraverso il concetto di vocazione e sacrificio in onore della professione e del paziente e, anche se oggi assistiamo a una ridefinizione del ruolo, non dobbiamo dimenticare di considerare l'infermiere come parte di un processo caratterizzato sia da una pratica esperta che da una sensibilità empatica indispensabile per stabilire una relazione profonda con il paziente.

Un altro aspetto della teoria che è difficile da applicare oggi è che il riposo notturno della persona non deve mai essere disturbato, rendendo necessario un ambiente quanto più silenzioso possibile di notte. Siamo consapevoli del fatto che le attrezzature tecnologiche odierne non sempre garantiscono il silenzio nei setting ospedalieri e che, spesso, la necessità di somministrare farmaci o il rilevamento di parametri vitali anche durante la notte disturbano il riposo della persona (3). Alcuni autori proprio su questa tematica hanno messo in relazione il rumore dei materassi antidecubito con la scarsa qualità del sonno del paziente che ne fa utilizzo, ponendo l'accento su benessere psicofisico e comfort della persona (18).

Inoltre, altri autori criticano alla teorica di aver tenuto una posizione maggiormente organizzativa dedicata alla raccolta e alla registrazione di risultati per la successiva elaborazione, piuttosto che una posizione dedicata all'assistenza diretta agli assistiti (2).

Implicazioni per la pratica e la ricerca

Analizzando i lavori inclusi in questa revisione, sono emerse diverse raccomandazioni, basate sulla teoria di Nightingale e adattate ai giorni nostri (19,20), utili per l'assistenza infermieristica nel 21° secolo, come: promuovere la salute, influenzare con esempi positivi i comportamenti delle persone e usufruire della collaborazione interdisciplinare e interculturale per promuovere la salute della comunità. Tutto ciò con sguardo globale e azione locale, al fine di creare educazione sanitaria per tutti e sostenendo il valore della visione

olistica delle persone (21,22), rinforzando e lavorando sul ruolo della leadership infermieristica all'interno dei contesti di programmazione, organizzazione ed erogazione della salute (23).

È importante, altresì, educare gli infermieri, gli altri operatori sanitari e chiunque presti assistenza in un contesto sanitario all'importanza dell'impatto ambientale sull'assistenza erogata.

La letteratura scientifica su Nightingale è stata prodotta in molti Paesi. La ricerca si è focalizzata principalmente sulla sua biografia, mentre le pubblicazioni della teorica sono state utilizzate come quadro teorico e metodologico per gli studi infermieristici di tutto il mondo. Tuttavia, in Italia, la ricerca circa la sua teoria è scarsamente indicizzata, come dimostrato da alcuni autori (24), infatti la ricerca sulle tematiche legate alle teorie infermieristiche risulta essere, come argomento, la meno presente nelle linee di ricerca dottorali. E, per valutare l'applicabilità di una teoria, c'è bisogno di studi sul campo e non solo della lettura e dell'analisi di testi e di articoli dove c'è la tendenza spesso all'inneggiamento di una personalità passata alla storia, come sembra che la letteratura generalmente riporti. Rifarsi solamente a degli scritti sulle teorie potrebbe portare a un fenomeno di *eccedenza empirica*, come descritto da Feyerabend et al. (25), dove la realtà potrebbe non essere completamente spiegata dalla teoria, che potrebbe, quindi, non prendere in esame, in maniera esaustiva, tutti gli aspetti che si presentano, poi, nella pratica clinica quotidiana, con il rischio di cadere in una sorta di riduzionismo della problematica da affrontare.

Urge, quindi, educare e incoraggiare gli infermieri italiani alla ricerca in questo ambito della cultura sanitaria, fornendo loro maggiori strumenti concreti, affinché possano servirsi della ricerca e produrre ulteriore letteratura scientifica. Infatti, in virtù del loro stretto contatto con gli assistiti, gli infermieri sono i professionisti che hanno maggiore occasione di valutare le popolazioni più vulnerabili all'impatto ambientale (unità di terapia intensiva, reparti pediatrici e geriatrici).

Conclusioni

Nightingale ha contribuito a creare le fondamenta dell'infermieristica della salute pubblica e il suo pensiero filosofico ha gettato le basi della moderna assistenza infermieristica, trasformando la visione della sanità dall'assistenza al singolo malato a un'assistenza globale, fatta anche di prevenzione e di rinforzi positivi per la salute delle persone. Ha influenzato varie aree di conoscenza, contribuendo alla crescita dell'infermieristica sia per quanto concerne l'assistenza diretta sia per i campi della ricerca e la leadership infermieristica. È fonte di ispirazione per gli studenti e per gli infermieri nel mondo, che, ancora oggi, studiano la sua teoria. È ancora possibile applicare la sua teoria adattandola, in quanto è definita dettagliatamente con una buona rappresentazione dei concetti astratti, come spiritualità e integrità. I concetti principali della

teoria di Florence (rumore, spiritualità e ambiente) sono ipotesi verificabili.

Florence Nightingale ha contribuito alla trasformazione dell'infermieristica in una scienza. Questa revisione comprende studi di vari Paesi e copre diverse prospettive, rispolverando la diffusione delle sue idee.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bigliografia

1. Yamaguchi S. Nursing culture of an operating theater in Italy. *Nurs Health Sci.* 2004;6(4):261-269. [CrossRef Medline](#)
2. Frello AT, Carraro TE. Florence Nightingale's contributions: an integrative review of the literature. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2013;17(3):573-579. [CrossRef](#)
3. Awalkhan A, Muhammad D. Application of Nightingale nursing theory to the care of patient with colostomy. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences.* 2016;2(6):97-101. [CrossRef](#)
4. Smith MC, Parker ME. *Nursing theories and nursing practice.* Philadelphia. Davis FA. 2015.
5. Fondriest V, Osborne J. A theorist before her time? Presentation, NGR 5110, Nursing Theory and Advanced Practice Nursing, School of Nursing, Florida International University, N. Miami, FL. 1994.
6. Kralik D. Editor's Choice. Celebrating 100 years: reflections on Florence Nightingale's contributions to quality nursing care. *J Adv Nurs.* 2010;66(8):1657. [CrossRef Medline](#)
7. Harper DC, Davey KS, Fordham PN. Leadership lessons in global nursing and health from the Nightingale Letter Collection at the University of Alabama at Birmingham. *J Holist Nurs.* 2014;32(1):44-53. [CrossRef Medline](#)
8. Kamau SM, Rotich RJ, Cheruiyot BC, Ng'eno LC. Applying Florence Nightingale's model of nursing and the environment on multiple drug resistant tuberculosis infected patients in the Kenyan setting. *Open Access Library Journal.* 2015;2(08):1-10. [CrossRef](#)
9. Quilab MT, Johnson S, Schadt C. The effect of education on improving hand hygiene compliance among healthcare workers. *Hos Pal Med Int Jnl.* 2019;3(2):66-71.
10. Zborowsky T. The legacy of Florence Nightingale's environmental theory: nursing research focusing on the impact of health-care environments. *HERD.* 2014;7(4):19-34. [CrossRef Medline](#)
11. Mitchell A, Boisvert E, Wilson T, Hogan S. Hand hygiene-A quality improvement project. *Biomed J Sci Tech Res.* 2017;1(7):1985-1988. [CrossRef](#)
12. Roque ATF, Carraro TE. [Perceptions about the hospital environment from the perspective of high-risk puerperal women based on Florence Nightingale's theory]. *Rev Gaúcha Enferm.* 2015;36(4):63-69. [CrossRef Medline](#)
13. Medeiros ABA, Enders BC, Lira ALBC. The Florence Nightingale's environmental theory: a critical analysis. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2015;19(3):518-524. [CrossRef](#)
14. Polivka BJ, Chaudry RV. A scoping review of environmental health nursing research. *Public Health Nurs.* 2018;35(1):10-17. [CrossRef Medline](#)
15. McDonald L. Florence Nightingale: passionate statistician. *J Holist Nurs.* 2010;28(1):92-98. [CrossRef Medline](#)
16. Neils PE. The influence of Nightingale rounding by the liaison nurse on surgical patient families with attention to differing cultural needs. *J Holist Nurs.* 2010;28(4):235-243. [CrossRef Medline](#)
17. Attewell A. Florence Nightingale's relevance to nurses. *J Holist Nurs.* 2010;28(1):101-106. [CrossRef Medline](#)
18. Apostoli A, Lo Palo E. Dispositivi antidecubito e comfort del paziente: una revisione narrativa. 2015;52:2:e17-e26.
19. Beck DM. Expanding our Nightingale horizon: seven recommendations for 21st-century nursing practice. *J Holist Nurs.* 2010a;28(4):317-326. [CrossRef Medline](#)
20. Beck DM. Remembering Florence Nightingale's panorama: 21st-century nursing—at a critical crossroads. *J Holist Nurs.* 2010b;28(4):291-301. [CrossRef Medline](#)
21. Ruffin PT. A history of massage in nurse training school curricula (1860-1945). *J Holist Nurs.* 2011;29(1):61-67. [CrossRef Medline](#)
22. Selanders LC. The power of environmental adaptation: Florence Nightingale's original theory for nursing practice. *J Holist Nurs.* 2010;28(1):81-88. [CrossRef Medline](#)
23. Stanley D, Sherratt A. Lamp light on leadership: clinical leadership and Florence Nightingale. *J Nurs Manag.* 2010;18(2):115-121. [CrossRef Medline](#)
24. Bagnasco A, Watson R, Barisone M, et al. [The development of nursing research ten years after the establishment of PhD Schools of Nursing in Italy]. *Prof Inferm.* 2019;72(3):165-170. [Medline](#)
25. Feyerabend PK, Lakatos I, Musgrave A. *Critica e crescita della conoscenza.* Milano, Feltrinelli. 1979.



Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

www.aboutscience.eu

ISSN 2705-0076

ABOUTSCIENCE