

## MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

### Epideiologia

Nel 2000 in Italia le malattie cardiovascolari hanno causato il 44% dei decessi, di cui il 30% dovuto ad infarto del miocardio e il 31% a ictus

Ogni anno 36mila persone muoiono per IMA

Tra i 25 e 74 anni si verificano 90 nuovi casi di IMA al giorno negli uomini e 30 casi al giorno nelle donne.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte.

### Principali fattori di rischio

- Non modificabili
  - Sesso
  - Età
  - Familiarità per mal cv
- Modificabili
  - Ipertensione arteriosa
  - Ipercolesterolemia
  - Diabete
  - Fumo
- Sindrome metabolica
  - Obesità centrale
  - Pressione arteriosa
  - Trigliceridi
  - HDL basse
- Iperomocisteinemia
- Iperfibrinogenemia
- Iperinsulinemia

La prevalenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione adulta italiana riguarda al primo posto l'**ipertensione arteriosa**, segue l'ipercolesterolemia (nelle donne) e il fumo (negli uomini), e il diabete.

- Malattie CV prima causa di morte
- Decessi per infarto miocardio e ictus in lieve aumento. Aumentano anche i ricoveri per scompenso cardiaco. Ciò è dovuto al continuo aumento della popolazione anziana, che è più colpita dall'aterosclerosi
- Minore calo delle morti CV al sud e nelle isole, soprattutto nelle donne, nelle quali aumenta l'esposizione ai fattori di rischio

### Come calcolare il rischio cardiovascolare

- Rischio relativo, attribuibile al singolo fattore di rischio
- Rischio CV globale, attribuibile all'insieme dei fattori di rischio, modificabili e non.

### Progetto cuore: le carte italiane del rischio CV

- Strumento di uso semplice per stimare la probabilità di andare incontro ad un primo evento CV (IMA o ictus) fatale o non fatale.
- Rischio CV espresso in 6 categorie
- Calcolato in base a 6 fattori di rischio:
  - Età
  - Sesso
  - Fumo
  - Diabete
  - Ipertensione
  - Ipercolesterolemia

### Vantaggi delle carte del rischio CV

1. Rendono più accurata e obiettiva la valutazione del rischio globale del paziente da parte del medico
2. Offrono opzioni multiple di trattamento
3. Consentono di stimare i benefici del trattamento in termini di riduzione del rischio
4. Le carte italiane offrono dati più affidabili sul rischio di eventi nella nostra popolazione

## ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale dove intervengono più fattori di rischio:

- Diabete
- Fumo
- Obesità

- Displidemia
- Ipertensione
- Sedentarietà

#### LEGAME TRA FATTORE DI RISCHIO E ORGANO

- **Aterosclerosi:** formazione di un ateroma o placca aterosclerotica nelle pareti arteriose, formazione a chiazze discontinua
- **arteriosclerosi: indurimento delle pareti arteriose**

L'aterosclerosi è favorito dai fattori di rischio.

#### ATEROSCLEROSI

- formazione iniziale di una placca contenente grassi circondato da un cappuccio fibroso
- il cappuccio fibroso si rompe e si forma un coagulo di sangue
- il coagulo di sangue può crescere andando a ridurre il lume del vaso
- il coagulo e più la formazione di un trombo va a occludere il passaggio di sangue nel vaso

#### Fisiopatologia dell'aterosclerosi

L'aterosclerosi interessa le arterie.

- colpisce la parete arteriosa dell'arteria.
- nella parte centrale della parete troviamo le cellule muscolari lisce della tonaca muscolare. tra questa tonaca e il sangue troviamo la tonaca intima formata da cellule endoteliali. A contatto con il sangue troviamo per l'appunto le cellule endoteliali. All'esterno dell'arteria troviamo la tonaca avventizia ricca di vasi piccolissimi che irradiano l'arteria. tra le cellule endoteliali e la tonaca muscolare troviamo la membrana basale

L'aterosclerosi si colloca sotto l'endotelio .

sostanze dilatatrici = OSSIDO NITRICO

sostanze vasocostrittrici= endotelina

Quando si verifica l'aterosclerosi si ha una modificazione della fisiologia dei vasi arteriosi

#### Formazione della placca

1. **stria lipidica:** le LDL attraversano la parete endoteliale e si vanno a localizzare nel lume vascolare. i monociti circolanti quando incontrano LDL si trasformano in macrofagi e proliferano. i macrofagi fagocitano le LDL all'interno della tonaca intima
2. **formazione della capsula fibrosa:** si ha sempre più deposito di macrofago e LDL più formazione di fibre di collagene che riveste la placca. in questa fase vengono anche attivati i linfociti
3. continua la proliferazione di macrofagi e linfociti con LDL e si ha la formazione della vera e propria placca

#### Dalla placca alla trombosi eventi chiave: rottura della placca

Con la rottura della placca, il sangue entra in contatto con la poltiglia della placca e inizia il processo di coagulazione con l'aggregazione piastrinica e la formazione di un tappo piastrinico.

la causa dell'infarto è la trombosi coronarica.

Dalla formazione del trombo parziale o globale si vanno a formare le sintomatologie delle sindromi coronariche acute..

perché si rompe il cappuccio della placca aterosclerotica?

- forza meccanica del ciclo cardiaco (fattore esterno)
- infiammazione (fattore interno)

le sindromi coronariche acute hanno alla base una infiammazione

la rottura del cappuccio può generare due problemi

- angina (occlusione parziale)
- infarto (occlusione totale)

arteriografia, ultrasonografia, TAC, TAC Coronarica ad Alta risoluzione

#### Metodi non invasivi per rilevare l'aterosclerosi preclinica

- arteriografia
- ultrasonografia: placche e ispessimento mio-intimale delle pareti delle grandi arterie.
- EBCT: evidenzia le calcificazioni coronariche

- **Indice di pressione braccio-caviglia**
  - La PA sistolica alle caviglie è misurata con bracciale posto a livello della caviglia e con una sonda Doppler sulle aa tibiali (media della PAS di entrambe le arterie i ciascun lato = C
  - PA sistolica alle braccia (valore medio per entrambe le braccia, o la PAS più elevata se D > 10mmHG = B
  - Indice C/B

### **IPERTENSIONE ARTERIOSA**

#### **approccio clinico al paziente iperteso**

1. il paziente è realmente iperteso? e se si, qual è il reale livello pressorio?
2. vi è una causa nota di ipertensione? ipertensione essenziale o ipertensione secondaria
3. è presente danno d'organo? i sono altri fattori di rischio associati? qual è il rischio assoluto di avere un evento cardiovascolare?
4. vi è indicazione al trattamento farmacologico? se si, qual è la terapia più appropriata?

#### **LA DIAGNOSI DI IPERTENSIONE ARTERIOSA**

come misurare la pressione arteriosa

- sfigmomanometro a mercurio Rivorocci (non più in utilizzo perchè mercurio tossico)
- sfigmomanometro aneroide
- sfimo elettronico

quante volte va rilevata la PA? mai fermarsi alla prima rilevazione

barocettori stimolano il nostro corpo ad aumentare la PA

tappe per la diagnosi di ipertensione arteriosa

- 2/3 rilevazioni segnano ipertensione
- peso
- altezza
- BMI
- misurare circonferenza della vita (in cm): valori normali min di 88 e min di 102 negli uomini (obesità viscerale o centrale)

#### **norme per la misurazione della PA**

- pz seduto e a riposo da alcuni min
- **manicotto adeguato alla taglia del soggetto**
- **valutare la simmetria dei polsi radiali**

#### **CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI PRESSORI**

##### **TIPI DI MISURAZIONE DELLA PA**

- misurazione clinica
- misurazione a casa
- misurazione in farmacia
- monitoraggio del 24 (ABPM) -

#### **ELEMENTI RILEVANTI ALL'ANAMNESI**

1. accertare la familiarità ipertensiva
2. valutare l'eventuale impiego di sostanze capaci di aumentare la PA
3. ricercare sintomi attribuibili allo stato ipertensivo
4. ricercare sintomi attribuibili ad ipertensione secondaria
5. valutare sintomi riferibili a malattie cardiovascolari in atto

#### **Classificazione dei livelli pressori**

	<b>Sistolica</b>	<b>Diastolica</b>
Ottimale	<120	<80
Normale	<130	<85
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di I grado	140-159	90-99

Ipertensione di II grado	160-179	100-109
Ipertensione di III grado	>180	>110
Ipertensione sistolica isolata	>140	<90

### **Approccio clinico al paziente iperteso**

Vi è una causa nota di ipertensione?

### **Ipertensione essenziale – patogenesi**

Fattori ambientali

- sale
  - l'organismo umano si è evoluto in ambiente povero di sodio e ricco di potassio. Ne deriva una certa difficoltà a far fronte alla ricchezza di sodio della dieta attuale, soprattutto nei paesi occidentali.
- alcool
- obesità e sedentarietà
- stress

fattori genetici

- familiarità

i figli di genitori ipertesi hanno una probabilità di sviluppare ipertensione molto maggiore rispetto ai figli di genitori normotesi.

### **Relazione insulina-sodio**

- L'insulina stimola il riassorbimento renale di sodio
- Il miglioramento della sensibilità all'insulina è associato a una riduzione della sensibilità al sodio
- L'ipertensione sensibile al sale è comune negli obesi e nei diabetici di tipo 2.

### **Ruolo dell'insulina endogena**

- E' presente in eccesso in almeno la metà dei soggetti ipertesi non obesi e praticamente in tutti i pazienti con obesità o diabete mellito non insulino-dipendente (Sindrome metabolica!).

### **Relazione insulina-sodio-dislipidemia: la sindrome Metabolica**

Presenza di almeno 3 delle seguenti alterazioni metaboliche in uno stesso individuo:

- PA > 130/85
- Obesità centrale
- HDL <40 o <50
- Trigliceridi >150
- Glicemia a digiuno >100
- iperuricemia

Esami di laboratorio da eseguire in tutti gli ipertesi (per eziologia e fattori di rischio):

- Creatininemia (IA renale)
- Esame delle urine (IA reno-parenchimale)
- Potassio plasmatico (Iperaldosteronismo, primario o secondario)
- Glicemia (S. di Cushing; diabete)
- Emocromocitometrico (Policitemia)
- Profilo lipidico (Ipercolesterolemia associata)

Iperaldosteronismo primario

(M. di Conn)

- Adenomi della corticale del surrene
- Iperplasia surrenale
- Carcinoma surrenalico

### **FEOCROMACITOMA**

SINTOMI: Crisi ipertensive anche molto gravi, con cefalea, arrossamento del viso, palpitazione, ansia

### **Malattia di Cushing**

A. Obesità centrale e

- atrofia muscolare
- B. gibbo
- C. Facies lunare
- D. Strie rubre cutanee

E' presente danno d'organo? Vi sono altri fattori di rischio associati? Qual'è il rischio assoluto di avere un evento cardiovascolare?

Valutazione del danno d'organo e del rischio globale

Ricerca del danno d'organo

Alterazioni carotidee

- Ispessimento medio-intimale
- Placca mista

Segni di retinopatia ipertensiva

incroci artero-venosi

(segno di Gunn) Essudati

Emorragia

Iniziare le modificazioni dello stile di vita e se necessario il trattamento farmacologico più appropriato

La terapia:

*linee guida europee*

- **Trattamento non farmacologico**
  - Modificazioni dello stile di vita nel paziente iperteso
  - Riduzione del peso corporeo di almeno 5kg
  - Ridotto introito di alcool
  - Ridurre il sale nella dieta a circa 6g
  - Ridurre gli acidi grassi
  - Abolizione del fumo
  - Attività fisica aerobica moderata
  - Misure fisico-comportamentali
- **Scelta del farmaco antipertensivo**
  - Tutti i farmaci sono efficaci
  - Spesso è necessaria l'associazione di 2 o più farmaci
  - I farmaci non sono uguali per quanto riguarda i possibili effetti collaterali
  - Scelta influenzata da molti fattori

***I farmaci antipertensivi***

- Diuretici
- Beta-bloccanti
- ACE-inibitori
- Calcio-antagonisti
- Sartanici
- Alfa-bloccanti

***Obiettivi terapeutici***

- Ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare
- Trattare fino a raggiungere una PA <140/90
- <130/80 nei pazienti con diabete
- <130/80 nelle nefropatie croniche

### **SINDROMI CORONARICHE ACUTE**

Le sindromi coronariche acute sono costellazioni di sintomi clinici (angina pectori-equivalenti anginosi) compatibili con un'ischemia acuta del miocardio.

Comprendono:

- **Angina instabile**

- **Infarto senza sopralivellamento ST**

**Infarto senza sopralivellamento del tratto ST**

L'ischemia è abbastanza severa da causare danno sufficiente del miocardio tale da rilasciare apprezzabili quantità di Markers di necrosi miocardica in circolo (*troponina I e T, CK-MB*)

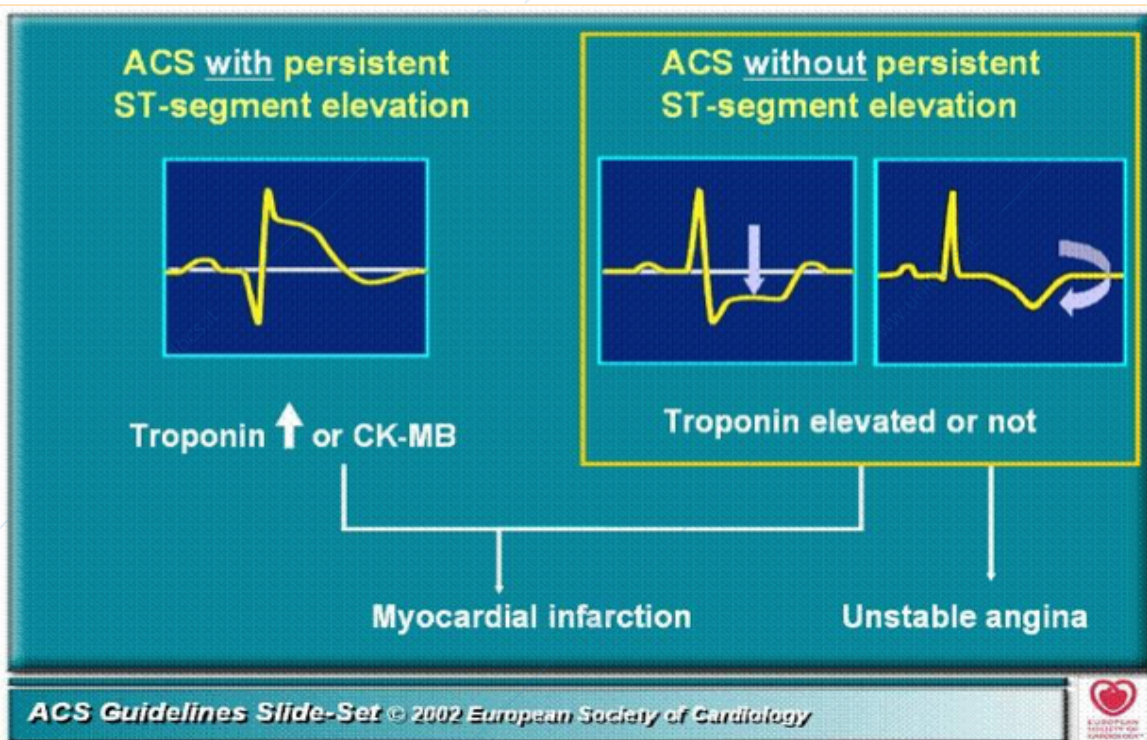
Ma al momento della presentazione **angina instabile e infarto senza sopralivellamento ST** possono essere indistinguibili.

**Infiammazione**

Gioca un ruolo importante nell'insorgenza dell'aterosclerosi, nello sviluppo e ricorrenza dell'angina instabile.

- **Agenti infettivi:** non è ancora ben stata definita la relazione fra questi agenti infettivi e lo sviluppo dell'aterosclerosi
- **Macrofagi:** potrebbero essere infettati da *C.Pneumoniae* con attivazione ed eccelerazione del processo infiamatorio
- **Endotossine o citochine:** circolanti prodotte in risposta ad un'infezione remota potrebbero localizzarsi a livello della parete arteriosa.

**Valutazione iniziale e gestione del paziente con presunta angina instabile**



**Forme cliniche**

- Sono identificate 4 forme di angina instabile
  - Angina a riposo
  - Angina di recente insorgenza
  - Angina ingravescente (in pz con storia nota di angina stabile)
  - Angina post-infartuale

**Obiettivi principali**

Individuare segni di instabilità e pre-mortalità.

Garantire che il paziente venga inviato nelle strutture adeguate

- Pz con sintomi che suggeriscono una possibile ACS non dovrebbero essere valutati solo telefonicamente ma indirizzati verso strutture che permettano un esame clinico ed un ECG a 12d.

### **Valutazione diagnostica**

Fastidio toracico a riposo di durata > 20'

- Episodio sincopale e instabilità emodinamica → 118 e UTIC in urgenza
- Assenza di segni di instabilità → ospedale

### **Rischio a breve termine di morte o IMA non fatale in pz con AI**

- **Rischio elevato**
  - Evoluzione rapida della sintomatologia nelle precedenti 48h
  - Età > 75
  - Dolore prolungato a riposo > 20'
  - Edema polmonare
  - Angina con ST > 0.05mV
  - Segni di scompenso cardiaco
  - Blocco di branca
  - Ipotensione, bradicardia, tachicardia
  - Tachicardia ventricolare sostenuta
  - Enzimi elevati

### **Markers di danno miocardico**

Importantissimi nella DD di quadri clinici ed ECG non chiari.

Forniscono informazioni prognostiche in maniera quantitativa

- **CK-MB**: uso comune ma diverse limitazioni
- **TROPONINA**: maggiore accuratezza riguardo l'estensione della necrosi

### **TERAPIA DELL'ANGINA INSTABILE E DELL'IMA SENZA SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST**

- **Antriaggreganti**:
  - Aspirina 80-160mg
  - Ticlopidina
  - Clopidogrel
- **Eparina**:
  - Bolo 5000 UI + 800-1000 UI/h
  - Eparina a basso peso mol.
- **Beta-bloccanti**
- **Ca-antagonisti**

### **INFARTO MIOCARDICO ACUTO**

Sindrome clinica dovuta a trombosi coronarica acuta occludente e necrosi del territorio a valle.

Il fattore tempo nell'IMA è molto importante in quanto 1:3 infartuato muore prima del ricovero, nelle prime ore dell'evento.

Il tempo condiziona l'esito. Ogni minuto conta

Dalla formazione dell'ischemia:

- 40 minuti → necrosi
- 3h necrosi
- 6h necrosi

### **Implementazione della terapia di riperfusione nell'IMA: obiettivi dell'ESC**

1. Almeno 75% di terapia di riperfusione ai pazienti con IMA ad elevazione di ST (STEMI), preferibilmente < prime 3h
2. Reti nazionali e regionali di riperfusione
3. Stretta collaborazione tra tutti gli attori
4. Usare tutte le forme di riperfusione disponibili, a seconda delle disponibilità locali
5. Protocolli scritti e condivisi per la strategia di riperfusione da applicare nella rete
6. Diagnosi precoce di STEMI mediante ECG nel posto del primo contatto (ambulanza o ospedale). In alternativa, teletrasmissione dell'ECG per interpretazione immediata da parte di cardiologi esperti
7. PTCA primaria come opzione di prima scelta, se eseguita da operatori esperti e entro 90' dal primo contatto medico
8. Trombolisi, possibilmente pre-ospedaliera, valida opzione se PTCA non disponibile < 3h dall'inizio dei sintomi
9. PTCA rescue in caso di fallimento della trombolisi

10. PTCA il giorno dopo la trombolisi efficace

**Obiettivi della terapia ripercussiva nello STEMI**

Tutti i pazienti dovrebbero essere rapidamente valutati per una terapia di ripercussione al primo contatto medico

→ **ripercussione coronarica**

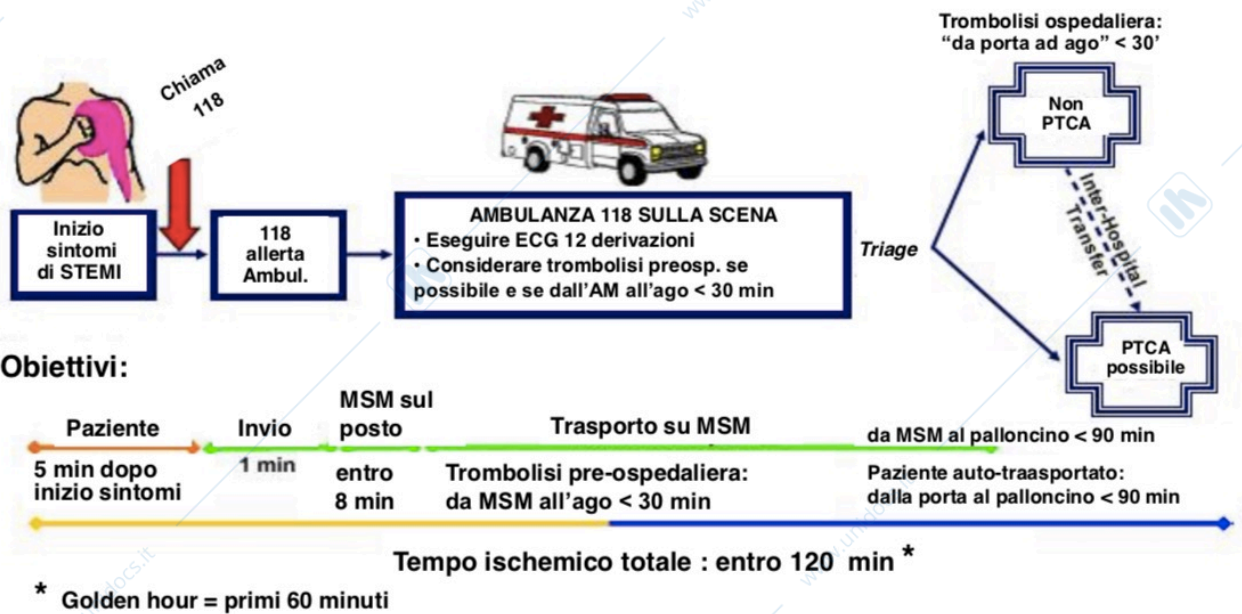
- Strategia iniziale utilizzata per ripristinare il flusso dell'arteria occlusa → ripristinare il flusso, salvare il miocardio, ridurre gli eventi.

→ **3 possibilità**

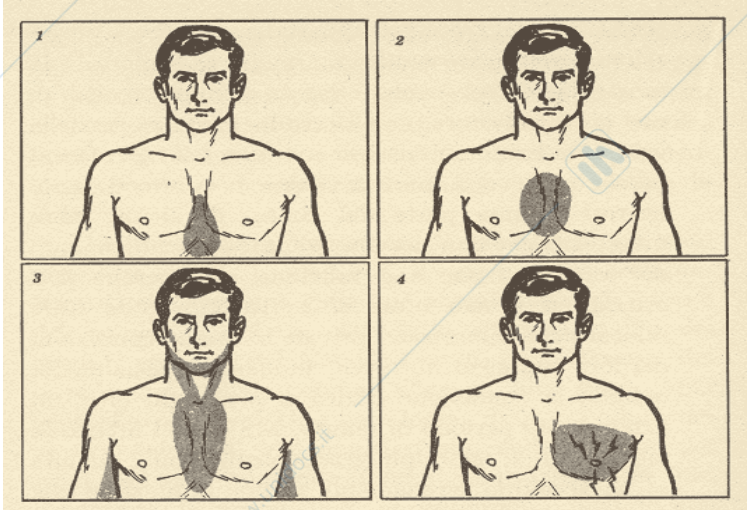
- Ripercussione farmacologica
- Ripercussione meccanica
- Ripercussione chirurgica

**Trattamento dello STEMI**

Trombolisi	Angioplastica (PTCA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circa 100% disponibile</li> <li>• &lt;50% trattabili</li> <li>• 10% riuclusioni</li> <li>• 1% stroke</li> <li>• 25% occlusioni tardive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10% disponibilità</li> <li>• 5% riuclusioni</li> <li>• 0.1% stroke</li> <li>• &gt;90% trattabili</li> <li>• &gt;90% TIMI 3</li> </ul>



**SEDI DEL DOLORE TORACICO**



1. Posizione del cuore nel torace
2. Angina di petto
3. Irradiazioni
4. Sensazioni doloresi da ansia e emozioni

**IMA – SINTOMI****Dolore o "fastidio"**

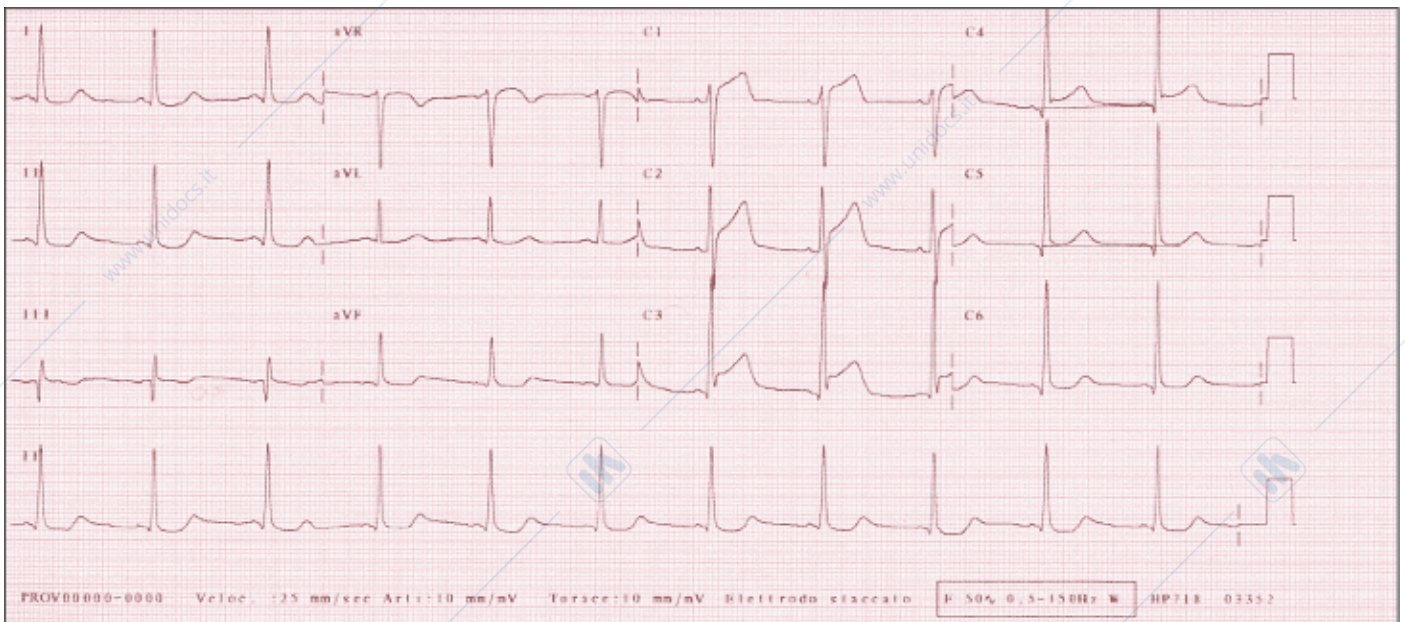
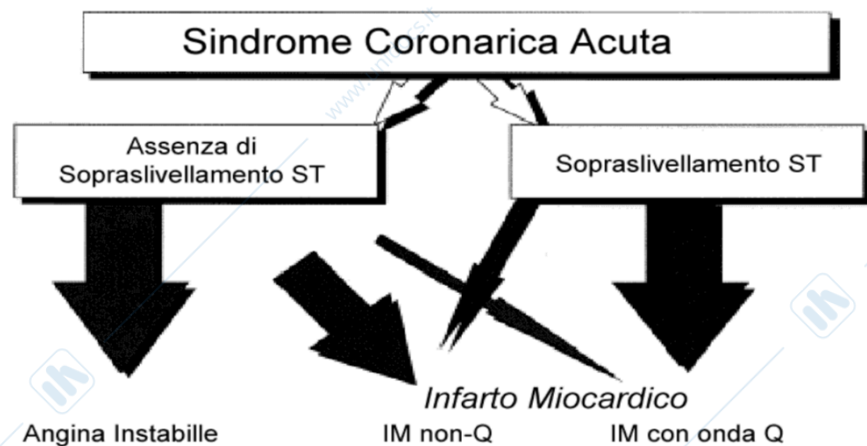
- Torace, epigastrio, braccia, polso o mandibola
- Compare sia da sforzo che a riposo
- Dura almeno 20 minuti ma può essere più breve
- Può svilupparsi nel centro del torace o a sx ed irradiarsi alle braccia, mandibola, schiena o spalle
- Solitamente non violento né particolarmente localizzato
- Può essere associato a dispnea diaforesi, nausea, vomito o vertigine

**Dolore toracico non coronarico:****Cause cardiovascolari**

- Dissecazione aortica
- Stenosi aortica
- Pericardite
- Prolasso valvolare mitralico
- Angina microvascolare (cardiopatía ipertrofica, sindrome x)
- Embolia polmonare
- Aritmie

**Cause non cardiovascolari**

- Toraco-polmonari
- Gastrointestinali
- Psichiatriche

**MARKERS BIOCHIMICI DI NECROSI MIOCARDICA**

- **TROPONINA I o T:** specificità praticamente assoluta e alta sensibilità, in grado di evidenziare IM anche microscopici
- **CPK-MB:** minore specificità legata al tessuto ma dati clinici più consistenti sul rapporto tra movimento enzimatico ed irreversibilità

**Limiti della terapia trombolitica**

- Lisi inefficiente nel 25%

- Riperfusione incolpleta nel 30%
- Riocclusione precoce nel 10%
- Controindicazioni al trattamento

### COMPLICANZE DELL'IMA

- Aritmie
  - Sopraventricolari
  - Ventricolari
  - Bradiaritmie
- Insufficienza ventricolare sinistra
- Shock cardiogeno
- Pericardite
- Complicanze chirurgiche
  - Insuff. Mitralica
  - Rottura del setto iv
  - Rottura del cuore

### COMPLICANZE ARITMICHE

#### Fibrillazione ventricolare

- rappresenta la più frequente causa di morte nell'IMA
- incidenza inversamente proporzionale al tempo intercorso dall'inizio dell'ischemia
- più probabile in presenza di allungamento del QT
- FV primaria: prevalenza indipendente dall'entità della necrosi
- FV secondaria: secondaria a grave deficit di pompa, prognosi decisamente peggiore

#### Blocco AV di III°

- blocco A-V completo: è relativamente raro (5%)
- se compare entro la 6° h: per lo più espressione di ipertono vagale
- se compare oltre la 6° h: dovuto ad ischemia e/o necrosi del nodo AV

### RIVASCOLARIZZAZIONE

#### CHIRURGICA

- By-pass aorto-coronarico
- A. mammaria
- Condotti arteriosi

#### PTCA primaria e trombolisi: due tecniche a confronto

##### TROMBOLISI

- assenza di limitazioni di centri, personale, orario
- controindicazioni
- mancata riperfusione al 90' nel 15 - 20% e TIMI 3 nel 50%; ischemia residua 10-15%; riocclusione precoce 8-10% e tardiva del 20-25%
- concrete possibilità di ottimizzare la terapia

##### PTCA primaria

- screening precoce
- minor mortalità immediata
- trend vs minor sanguinamento intracranico
- trend vs miglior sopravvivenza tardiva
- più frequente TIMI 3 (>70%)
- particolarmente consigliata nell'IMA anteriore, donne, anziani, CHF e shock

#### Primi interventi in UCC o PS III

altri farmaci:

- morfina: 2-3 mg in boli ev ripetuti
- metoprololo: 5 mg ev in 2-5 min per 3 volte (FC non <55m') seguiti dopo 5-10m' da 50 mg X os
- captopril: 6.25 mg per os ogni 6h con incrementi successivi sino a 50mg
- lidocaina: (se aritmie ventricolari) bolo ev 1-1.5 mg/Kg(max 3mg/Kg) quindi 20-40 mg/Kg/m'
- MgSo4: (se dimostrata ipomagnesiemia o aritmie maggiori) 1-2g (8-16 mEq) ev in 5-10m'

**Primi interventi in UCC o PS I**

- ASA 160-325 mg X os evitando formulazioni gastro-protette
- dipiridamolo ticlopidina o clopidogrel in caso di vera allergia all'ASA (ACC/AHA 1999 Class IIb)
- eparina: bolo 60 U/Kg (max 4000 U); infusione 12 U/Kg/h per 48h (max 1000 U/h) con PTT 50"-70" (ACC/AHA 1999 Class IIb)
- t-PA: bolo 15 mg, infusione: 0.75 mg/Kg per 30' (<50mg) seguiti da 0.5 mg/Kg per 60 m' (<35mg)

**LA TROMBOLISI**

- La terapia trombolitica è stata una "pietra miliare" nel trattamento dell' IMA
- tPA è stato il "gold standard" negli anni '90
- ☑ più di 800.000 pazienti trattati in 10 anni
- ☑ 50.000 pazienti arruolati negli studi clinici
- ☑ più di 180.000 pazienti seguiti negli studi osservazionali

**Misure generali urgenti**

- conferma del sospetto clinico
- posizionamento agocannula sicura
- raccolta dati anamnestici ed esame obiettivo
- monitoraggio elettrocardiografico
- primi interventi in UCIC o ER
- esami urgenti
- radiografia del torace
- inquadramento prognostico precoce
- monitoraggio emodinamico

**ANGINA STABILE O ANGINA DA SFORZO (SDR CORONARICA CRONICA)**

Angina pectoris (o equivalenti anginosi) causata da ischemia miocardica acuta, transitoria e reversibile, che si verifica in relazione ad uno sforzo fisico e si ripete con caratteristiche costanti ogni qualvolta venga ripetuto lo stesso sforzo (stabilità della soglia ischemica).

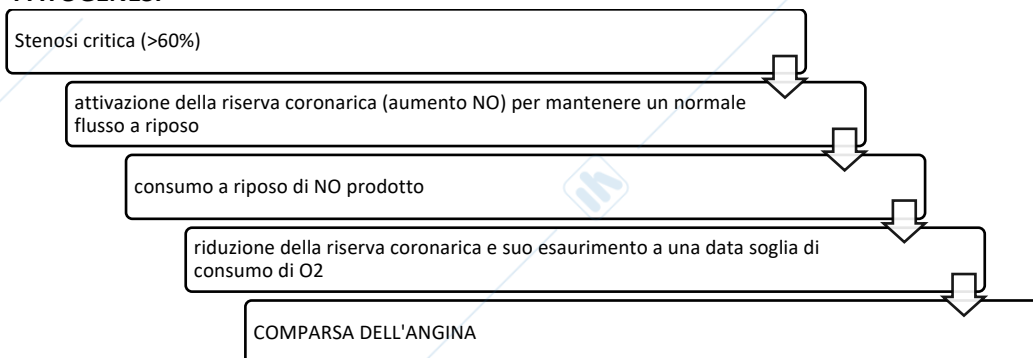
In Italia circa 80mila ricoveri all'anno per angina pectoris.

**Eziopatogenesi**

- Placca ateromasica con riduzione del lume vascolare > 60 (stenosi critica)

Meno frequentemente

- Angina a coronarie angiograficamente normali (da disfunzione endoteliale microcircolatoria): sindrome X
- Raramente spasmo coronarico (angina di Prinzmetal, vasospastica da sforzo,): più spesso ha caratteristiche di A. instabile

**PATOGENESI****SINTOMI**

- Dolore toracico, tipico o atipico
  - Equivalenti anginosi (dispnea, aritmia, ipotensione)
- Sospetto diagnostico rafforzato dalla presenza di fattori di rischio

**DOLORE TORACICO**

- Rappresenta il sintomo iniziale in caso di sospetta cardiopatia ischemica

## **DIAGNOSI E GESTIONE DEL PAZIENTE CON ANGINA STABILE**

### TESTS DIAGNOSTICI

- ECG DA SFORZO
- ECG DINAMICO SECONDO HOLTER
- ECO-STRESS
- SCINTIGRAFIA MIOCARDICA

### **ECG SOTTO SFORZO**

- Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile è il test di scelta:
  - per la diagnosi iniziale
  - per la rivalutazione periodica
  - in caso di modificazione del quadro clinico
- Ruolo nella fase riabilitativa
- La durata dell'esercizio è il fattore prognostico più importante nella stratificazione del rischio

### **Strumentazione**

- Sfigmomanometro a mercurio su carrello, regolabile in altezza
- Clicloergometro a freno elettromagnetico  
oppure
- Treadmill a motore elettrico
  - Carrello per la rianimazione cardiovascolare, dotato di defibrillatore portatile, bombola di O<sub>2</sub>, set per intubazione e ventilazione, set per accesso venoso, farmaci.
  - Materiale per la preparazione della cute ed elettrodi adesivi
  - Stanza di adeguate dimensioni, ben ventilata

### **Farmaci per urgenze**

- Nitroglicerina s.l. (Carvasin)
- Nitroglicerina e.v. (Venitrin)
- Morfina
- Furosemide e.v. (Lasix)
- Aminofillina e.v. (Aminomal) Diazepam
  - fiale (valium)
- Cortisone (urbason)
- B-Bloccanti (seloken, tenormin, lopresor
  - Adrenalina etc)
- Noradrenalina
- Amiodarone e.v.
- Dopamina
- Glucosata
- Dobutamina
- Fisiologica
- Lidocaina
  - Emagel
- Atropina

### **Personale**

- Per l'esecuzione di un test ergometrico sono necessari:
  - ☑ Un cardiologo competente ed esperto
  - ☑ Un infermiere addestrato anche in BLS

### Esecuzione dell'esame

- ECG basale in clino e ortostatismo e dopo 20 secondi di iperventilazione
- Misurazione della PA a riposo e ogni due minuti
- Monitorizzazione ECG, della frequenza cardiaca (assoluta e % della frequenza massima teorica attesa: 220-età)

### **Indicazioni alla coronarografia**

- test da sforzo positivo a basso carico
  - < 75 watts
- angina invalidante

## **Terapia dell'angina stabile**

### TERAPIA ANTI - ISCHEMICA

- Nitrati
- $\beta$ -bloccanti
- $Ca^{2+}$  antagonisti (verapamil)

### TERAPIA ANTIAGGREGANTE

1. Aspirina, farmaco di 1° scelta
2. Ticlopidina se intolleranza ad aspirina

### ALTRA TERAPIA

#### 1. STATINA

Per portare il colesterolo totale < 100 (o < 70) mg/dl

### RIVASCOLARIZZAZIONE

1. Angioplastica coronarica (PTCA), anche con stent
2. Rivascolarizzazione chirurgica
  - by-pass aorto-coronarico
  - impianto di mammaria interna
  - condotti arteriosi

### RIVASCOLARIZZAZIONE CHIRURGICA

- By-pass aorto-coronarico
- A. mammaria
- Condotti arteriosi

### **Indicazioni alla**

#### **rivascolarizzazione chirurgica**

- stenosi del tronco comune > 50%
- stenosi non dilatabili
- malattia dei tre vasi

## **ENDOCARDITE**

Processo infiammatorio acuto o subacuto dell'endocardio, che esita in parziale distruzione valvolare e incontinenza.

- **Endocardite infettiva**
  - **Acuta** anche su valvole sane
  - **Subacuta** di solito su valvole danneggiate
- **Endocardite reumatica** (residuo valvulopatie)
- **Endocardite in corso di connettiviti**
  - Les
  - Altre malattie del collagene

### **Pazienti a rischio di endocardite infettiva**

#### RISCHIO COMUNE

1. Cardiopatie congenite
2. Valvulopatie reumatiche e acquisite
3. Cardiomiopatia ipertrofica
4. Prolasso mitralico con insufficienza mitralica

#### ALTO RISCHIO

5. Endocardite pregressa
6. Protesi valvolari, meccaniche o biologiche
7. Shunt chirurgico sistemico-polmonare
8. Cardiopatie congenite cianogene complesse (Fallot; trasposizioni; ventricolo unico)

#### Procedure a rischio di Endocardite Infettiva

1. Procedure odontoiatriche con sanguinamento
2. Tonsillectomia, adenectomia

3. Interventi chirurgici su intestino, respiratorio, cole-cisti, uretra, prostata
4. Broncoscopia con broncoscopio rigido
5. Scleroterapia delle varici
6. Colangiografia endoscopica
7. Cateterismo uretrale in caso di infezioni urinarie
8. Incisione o drenaggio di tessuti infetti

#### *ENDOCARDITE INFETTIVA ACUTA*

##### **EZIOLOGIA:**

1. Stafilococchi (soprattutto *S. aureus*);
  2. Strepto-cocco pneumoniae o pyogenes;
  3. Haemophilus influenzae;
  4. Neisserie;
- Altri

##### **QUADRO CLINICO:**

- ☑ Febbre alta e stato tossinfettivo
- ☑ Tachicardia, ipotensione
- ☑ Nuovi soffi (da insufficienza valvolare)
- ☑ Dispnea
- ☑ VES elevata, leucocitosi neutrofila
- ☑ Rapida evoluzione verso lo scompenso cardiaco
- ☑ Spesso fatale, entro giorni o settimane

#### *ENDOCARDITE INFETTIVA SUBACUTA*

##### **EZIOLOGIA:**

1. Streptococco viridans; enterococchi;
  2. Streptococco pneumoniae o pyogenes;
  3. Haemophilus influenzae;
  4. Neisserie;
5. Altri

##### **QUADRO CLINICO:**

- ☑ Sintomi aspecifici: febbre (variabile), sudorazione, malessere, astenia, anoressia, calo ponderale, artralgie, dolore lombare
- ☑ Sintomi e segni di embolizzazione: dolore splenico; ematuria; ictus; emorragie a carico di cute, unghie, cavo orale, congiuntive, retina
- ☑ Segni e sintomi di distruzione valvolare: soffi; scompenso cardiaco splenico alla TC

#### **DIAGNOSI DI ENDOCARDITE INFETTIVA**

##### **ENDOCARDITE ACUTA:**

1. Febbre;
2. Compromissione dello stato generale;
3. Nuovi soffi da rigurgito;
4. Scompenso cardiaco acuto
5. Ecocardiogramma
6. Emocolture ( 3 in 24 ore, prima del trattamento)

##### **ENDOCARDITE SUBACUTA:**

1. Febbre;
2. Anemizzazione;
3. Segni di embolizzazione; ematuria
4. Ecocardiogramma
6. Emocolture (a volte sono negative)

#### **TERAPIA DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA**

##### **TERAPIA MEDICA**

1. Associazioni di antibiotici mirate sul germe e guidate dall'antibiogramma
2. Durata del trattamento: 4-6 settimane

**SOSTITUZIONE VALVOLARE:**

ELETTIVA: dopo eradicazione dell'infezione

PRECOCE, in caso di:

1. Scompenso refrattario alla terapia medica
2. Se non vi è risposta agli antibiotici
3. Pericardite purulenta
4. Embolizzazione ricorrente
5. Endocardite fungina o da stafilococco
6. Endocardite su protesi (spt. se meccanica)

**LE ARITMIE CARDIACHE**

Le aritmie:

- Variazioni della frequenza cardiaca
- Variazioni del ritmo (irregolarità del battito)

**Classificazione**

- Aritmie sopraventricolari
- Aritmie ventricolari
- Blocchi di conduzione

**Cause di aritmie**

- **Ipossia miocardica**
  - Malattie croniche polmonari, embolia polmonare
- **Ischemia miocardica**
  - Infarto acuto in evoluzione, angina
- **Stimolazione simpatica**
  - Nervosismo, esercizio, scompenso cardiaco, ipertiroidismo
- **Farmaci e squilibri elettrolitici**
  - Farmaci antiaritmici, ipopotassiemie, squilibri del calcio e del magnesio
- **Ingrandimento di atri o ventricoli**
  - Stiramento delle cellule pacemaker

**Manifestazioni cliniche delle aritmie**

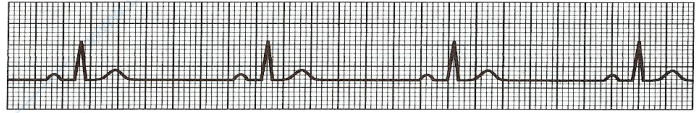
- Possono non essere avvertite, asintomatiche
- Cardioalmo
- Se viene ridotta la portata cardiaca ( $fc > 200$  → senso di mancamento, lipotimia fino alla sincope)
- Fc elevate → aumentata richiesta di ossigeno, ischemia, angina
- Morta improvvisa – specialmente in corso di infarto acuto del miocardio

**Ritmo****Sinusale****Semplici variazioni della frequenza cardiaca**

- Bradicardia sinusale ( $< 60$  bpm)
- Tachicardia sinusale ( $> 100$  bpm)

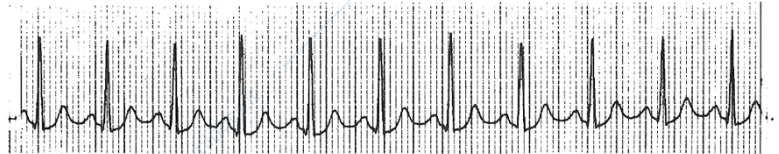
## BRADICARDIA SINUSALE

- Può essere sia fisiologica che patologica
- Può essere asintomatica
- Se particolarmente lenta, i sintomi possono essere:
  - Facile affaticabilità, astenia
  - Senso di mancamento
  - Dispnea
- Terapia:
  - Se indotta da farmaci, ridurre o sospendere il farmaco
  - Se asintomatica – nulla
  - Se sintomatica – trattare la patologia che la ha causata, **pacemaker**



## TACHICARDIA SINUSALE

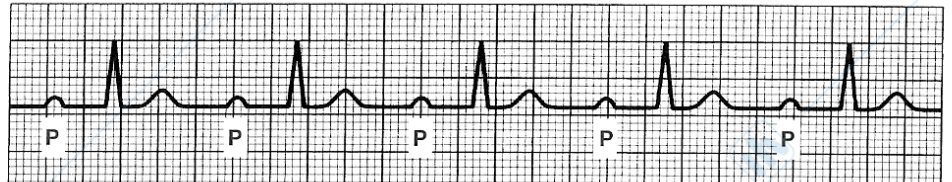
- È un sintomo di un'altra patologia
- Trattamento
  - Curare la patologia sottostante



## BLOCCO DI CONDUZIONE AV

### Blocco di 1° grado (PR >0.2sec)

- Benigno
- Se indotto da farmaci, valutare la riduzione del dosaggio



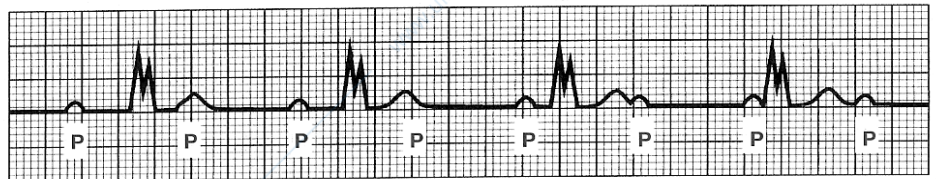
### Blocco di 2° grado (alcuni battiti sinusali non vengono condotti attraverso il nodo AV)

- Può essere benigno
- Se indotto da farmaci, considerare la riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco



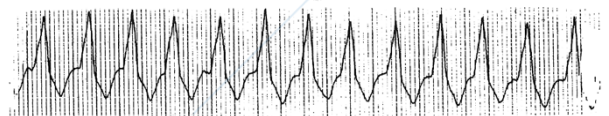
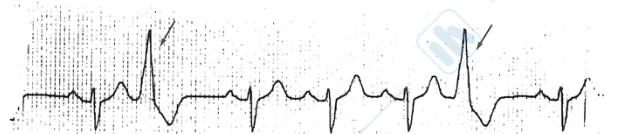
### Blocco 3° grado (completo)

- Usualmente sintomatico
- Di regola è indicato il pacemaker

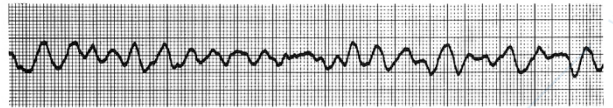


## ARITMIE VENTRICOLARI

- Battiti prematuri (extrasistoli) ventricolari
  - Comuni
  - Usualmente benigni, specialmente se il cuore è normale
  - Se vi sono patologie cardiache, aumentano il rischio di TV o FV
- Tachicardia ventricolare (TV)
  - Tre o più BPV in serie
  - Usualmente in presenza di malattie cardiache
  - Può essere asintomatica, sintomatica o fatale
  - Può evolvere in fibrillazione ventricolare
  - Trattamento
    - Farmaci
    - Cardioconversione elettrica
    - Defibrillatore impiantabile



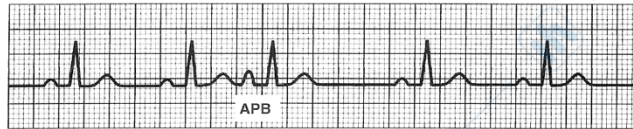
- Fibrillazione ventricolare (FV)
  - Letale
  - Comune causa di morte nell'infarto e nello scompenso cardiaco
  - Deve essere immediatamente cardiovertita
  - Considerare l'impianto di un defibrillatore e farmaci



### ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

#### Battiti prematuri atriali (extrasistoli atriali)

- benigni



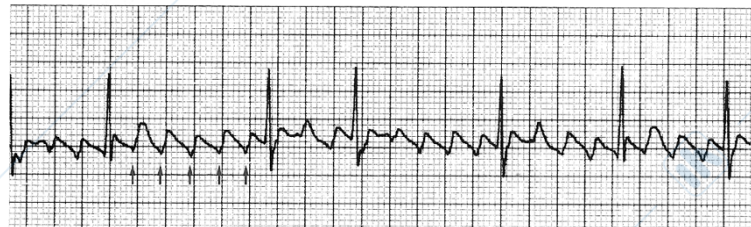
#### Tachicardia atriale

- benigna (e non infrequente) se di breve durata
- se persistente, può o meno essere sintomatica
- può essere necessaria terapia farmacologica o ablazione transcateretere



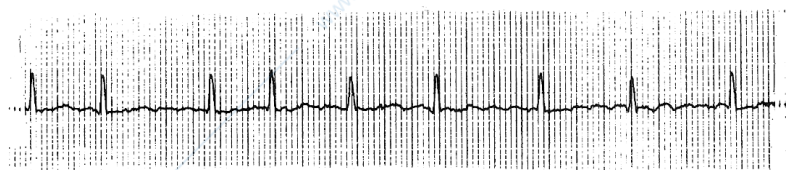
#### Flutter atriale

- usualmente in presenza di altre malattie cardiache
- può evolvere in fibrillazione atriale
- i sintomi dipendono dalla frequenza cardiaca e dalla funzione ventricolare
- trattamento
  - controllo della frequenza cardiaca
  - cardioversione elettrica
  - overdriver pacing
  - ablazione transcateretere



#### Fibrillazione atriale

- la fibrillazione atriale è una aritmia comune, che può manifestarsi in forme parossistiche o persistenti
- episodi di FA parossistica possono verificarsi anche in individui normali, particolarmente durante stress emotivi o a seguito di interventi chirurgici, esercizio fisico, intossicazione alcolica acuta o un improvviso aumento del tono vagale



#### Sintomi e sequele della Fibrillazione Atriale

- cardiopalmo più o meno intenso
- ansietà (secondaria a cardiopalmo)
- frequenza cardiaca elevata
- embolizzazione sistemica

#### FIBRILLAZIONE ATRIALE

- il sintomo principale è il cardiopalmo ( o palpitazione)
- Può essere ben tollerata se la frequenza cardiaca non è eccessivamente elevata e in assenza di cardiopatie
- In cuori con cardiopatie la fibrillazione atriale può causare/peggiore uno scompenso cardiaco (dispnea)
- Il rischio maggiore è la formazione di trombi nell'atrio dilatato e immobile, da cui il tromboembolismo che causa
  - Ictus
  - Emboli periferici
- **Terapia**

- *Ripristino del ritmo sinusale*
  - Cardioversione farmacologica, con farmaci antiaritmici
  - Cardioversione elettrica, con un shock elettrico
  - Ripristino del ritmo sinusale con l'ablazione transcatetere
- *Controllo della frequenza cardiaca*
  - Mantenimento della fibrillazione atriale con controllo della frequenza cardiaca, usando un farmaco betabloccante
- *Protezione dal tromboembolismo*
  - Terapia anticoagulante orale (TAO) o aspirina

### **PERICARDITE ACUTA**

È un'inflammatione dei foglietti pericardici, con accumulo di materiale siero-fibrinoso più o meno abbondante nel sacco pericardico.

Se la quantità di fluido è tale da ostacolare il normale riempimento ventricolare, può insorgere il **tamponamento cardiaco**.

#### **Pericardite viscerale**

- Serosa /trasparente
- Diretto contatto con epicardio
- Strato singolo di cellule mesoteliali

#### **Pericardite parietale**

- Strato mesoteliale
- Fibroso/traslucido

#### **Eziologia della pericardite acuta**

- Infettiva
  - Virus
  - Batteri
  - Micetti
- Da malattie immunologiche
  - Morbo celiaco, malattie croniche intestinali
- Da farmaci
- Da neoplasie primitive o secondarie
- Da malattie del connettivo
  - Lupus, sarcoidosi, dermatomiosite, sclerodermia
- Altre
  - Dopo infarto miocardico, cardiocirurgia, traumi toracici

#### **Quadro clinico: anamnesi**

- ☑ Spesso malattia virale 1-2 settimane prima
- ☑ Febbre
- ☑ Dolore toracico
  - improvviso, lacinante,pleuritico, costante
  - peggiora in posizione supina o laterale sinistra; migliora in posizione assisa
  - irradiato a schiena e trapezio
  - i sintomi spesso scompaiono in 2 settimane, le alterazioni ECG possono persistere per mesi

#### **Quadro clinico: segni**

- Toni parafonici
- Eventuale turgore giugulare
- Sfregamenti pericardici

#### **Terapia**

- ☑ FANS / ASA
  - ASA 650 q3-4hr
  - Ibuprofene 300-600 ogni 8 ore x 1-4days
- ☑ Corticosteroidi
  - se non vi è risposta ai FANS dopo 48 ore

- associare ai FANS
- ☒ Colchicina
  - 1 g ogni 8 ore +/- FANS
  - utile nella pericardite recidivante

#### **Complicazioni**

- ☒ Versamento pericardico abbondante /Tamponamento
- ☒ Pericardite costrittiva
  - può essere "transitoria"
- ☒ Pericardite recidivante (20-25%)
  - trattare con FANS/Colchicina+/- corticosteroidi

#### **TAMPONAMENTO PERICARDICO**

☒ Condizione il cui del fluido si accumula intorno alle camere cardiache e riduce la misura clinicamente importante

#### **Tamponamento: diagnosi clinica**

- ☒ La Triade di Beck
  - Ipotensione
  - Distensione delle giugulari (segno di Kussmal)
  - Toni cardiaci lontani, parafonici
- ☒ La PAS si riduce > 10 mm Hg durante l'inspirazione nel tamponamento medio-lieve

#### **Tamponamento da catetere centrale**

- ☒ Perforazione dell'atrio (più frequente) o del ventricolo destro
- ☒ Presentazione dopo minuti o giorni
- ☒ Mortalità del 78-95%
- ☒ L'incidenza di T. aumenta con il posizionamento in giugulare interna sinistra
- ☒ E' importante la posizione della punta
- ☒ L'erosione della parete vasale gioca un ruolo nella presentazione tardiva
- ☒ Il posizionamento in atrio destro aumenta il rischio di perforazione

#### **Tamponamento da trauma**

- ☒ Due categorie principali:
  - Trauma penetrante
  - Trauma contusivo

#### **Trattamento**

Riconosci la causa

#### **Trattamento**

- ☒ Decompressione chirurgica
- ☒ Pericardiocentesi

## **EMBOLIA POLMONARE**

#### **CAUSE**

- **Trombosi venosa profonda**
  - Traumi
  - Tromboflebiti
  - Interventi chirurgici
  - Allettamento prolungato
  - Patologie della coagulazione
  - Tumori

#### **Sintomi**

- Dispnea acuta e improvvisa
- Tosse, talvolta con emoftoe
- Fame d'aria

- Agitazione cardiopalmo
- Dolore toracico
- Sudorazione fredda

#### Segni

- Reperto polmonare normale o sfregamenti pleurici
- Tachicardia
- Turgore giugulare
- Terzo tono destro, soffio tricuspidalico
- Eventuale presenza di tromboflebiti o edemi
- Ipotensione, sino allo shock

#### Diagnosi differenziale più frequenti sono con:

- Infarto miocardico
- Pneumotorace
- L'aneurisma dissecante dell'aorta
- La polmonite

#### Diagnosi

- esami di laboratorio
  - dimero
  - emogasanalisi
    - PO2 bassa?
    - PCO2 normale o ridotta?
    - Alcalosi respiratoria?
- rx torace
- ecg
- angio tc
- scintigrafia miocardica
- ecocardiogramma TT E TE
- ecografia del circolo venoso profondo

Nelle forme emodinamicamente instabili, con collasso cardiocircolatorio, le misure da adottare comprendono:

- ventilazione meccanica assistita
- monitoraggio emodinamico con catetere in arteria polmonare
- beta-agonisti
- correzione dell'acidosi
- anticoagulazione
- eventuale trombolisi

### **SCOMPENSO CARDIACO**

#### **SCOMPENSO CARDIACO ACUTO**

CLINICAMENTE DISTINGUIAMO

- Edema polmonare cardiogeno acuto
- Shock cardiogeno
- Destabilizzazione acuta dello scompenso sinistro cronico e scompenso refrattario

#### Eziologia

- Infarto / ischemia acuta del miocardio (> 30% del ventricolo sinistro o complicanza meccanica o aritmica)
- Crisi ipertensiva
- Miocardite acuta
- Endocardite con rottura di valvola
- Malfunzionamento/distacco protesi valvolare
- Embolia polmonare (scompenso acuto destro)

#### **EDEMA POLMONARE CARDIOGENO ACUTO**

1. Dispnea intensa
2. Posizione seduta
3. Pallore o cianosi
4. Sudorazione profusa algida

## 5. Respiro con rumori gorgoglianti

Valutare se è presente ischemia miocardica/IMA

- Valutazione clinica + enzimi cardiaci
- ECG
- Rx torace
- ECOCG in tutti i pz con EPA. Eventuale ECO-TE per diagnosi di rottura di corde tendinee, dissezione aortica

### **INTUBAZIONE E VENTILAZIONE MECCANICA**

utili nei pz con ipossia severa che non rispondono rapidamente alla terapia e in quelli con acidosi respiratoria

#### **CONTROPULSATORE AORTICO**

- Pz con edema polmonare grave refrattario
- Particolarmente utile se il pz deve essere sottoposto a cateterizzazione cardiaca urgente e intervento definitivo

#### **DEFINIZIONE DI SHOCK**

- PAS < 90 mmHg
- DIURESI < 20 ml /ora
- SENSORIO spesso obnubilato
- EGA acidosi

#### **SHOCK CARDIOGENO**

- Mortalità 85 % se lesione non riparabile

#### **Principi generali di gestione:**

##### FASE INIZIALE

- Rapida diagnosi
- Rapida esclusione di cause facilmente reversibili
- Rapido trattamento di cause facilmente reversibili
- Tempestiva stabilizzazione dello stato clinico ed emodinamico

#### ESCLUDERE CAUSE POSSIBILI DI IPOTENSIONE

- Deplezione di liquidi (diuretici)
- Infarto miocardico acuto del ventr. destro
- Tamponamento pericardico
- Embolia polmonare

#### **ACUTIZZAZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO CRONICO O SCOMPENSO REFRAATTARIO**

Principi generali di trattamento:

1. Riconoscimento e trattamento dei fattori precipitanti reversibili
2. Stabilizzazione clinica ed emodinamica
3. Ottimizzazione della terapia a lungo termine

Le manifestazioni cliniche di solito dipendono da:

- Terapia non ottimale
- Sovraccarico di volume
- Infezioni
- Aritmie
- Cardiopatia terminale

#### **SCOMPENSO CARDIACO CRONICO**

- sindrome da incapacità del cuore di pompare una quantità di sangue adeguata alle richieste metaboliche degli organi e tessuti, o di mantenere una portata cardiaca adeguata con pressioni di riempimento non eccessivamente elevate
- DISFUNZIONE V.S.

Alterazione della funzione ventricolare sinistra, sistolica o diastolica, in assenza di sintomi

#### **MORTALITA' DA SCOMPENSO**

- Mortalità a 5 anni: 26-75%
- Mortalità annuale di pazienti con scompenso diastolico: 1.3-17.5%

**UNITA' SCOMPENSO**

Cardiopatía Ischemica	52%
Cardiomiopatia Dilatativa	17%
Valvulopatia	12%
Ipertensione	11%
Altre Cause	8%

**EZIOLOGIA****CAUSE SCATENANTE**

- Infezioni
- Embolia polmonare
- Esercizi intensi o prolungati, fatica intensa, crisi emotive, forte cambiamento climatico
- Infezioni e infiammazioni cardiache
- Farmaci cardio-depressori o sodio-ritentori

**Definizione di scompenso cardiaco**

Per poter parlare di SC devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

1. Sintomi di SC
2. Segni obiettivi di disfunzione cardiaca
3. Risposta alla terapia adeguata (in caso di diagnosi dubbia)

I criteri 1 e 2 sono indispensabili

**DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO**

<b>SEGNI</b>	<b>SINTOMI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dispnea da sforzo</li> <li>• ortopnea</li> <li>• dispnea parossistica notturna</li> <li>• astenia, facile affaticabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rantoli polmonari</li> <li>• oliguria</li> <li>• edemi</li> <li>• turgore giugulare</li> <li>• fegato da stasi</li> <li>• versamento pleurico</li> <li>• ascite ipotensione</li> </ul>

**CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLA DISPNEA**

- **Classe IV**
  - Incapacità di eseguire qualsiasi attività
  - Pazienti sintomatici a riposo
- **Classe III**
  - Marcata limitazione all'attività fisica ordinaria.
  - Asintomatici solo a riposo
- **Classe II**
  - Leggera limitazione all'attività fisica ordinaria
- **Classe I**
  - Nessuna limitazione all'attività fisica ordinaria

**Esami di laboratorio e strumentali**

- ECG
- Radiografia torace in due proiezioni
- Esami di laboratorio
  - esame emocromocitometrico
  - creatinemia
  - albumina serica
  - esame urine
  - esami funzionalità tiroidea (soprattutto se sospetto clinico o > 65 anni o fibrillazione atriale)
  - BNP
- Ecocardiogramma

**Lo Scompenso cardiaco sarà l'epidemia del XXI secolo**

**I MOTIVI, LE COLPE**

- L'INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE
- LA MAGGIOR SOPRAVVIVENZA A EVENTI ACUTI
- LA MINOR MORTALITA' PER LE ALTRE CAUSE CARDIOVASCOLARI
- LA MAGGIOR SOPRAVVIVENZA A PATOLOGIE CRONICHE NON CARDIACHE
- LA MAGGIOR FREQUENZA DELLA DIAGNOSI
- LE FORME DI SCOMPENSO NON DOVUTE A DISFUNZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO
- I DIVERSI CRITERI DIAGNOSTICI

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari