



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività
Motoria Preventiva e Adattata**

Tesi di laurea:

CARDIOPATIE CONGENITE E ATTIVITA' FISICA
AD ALTA QUOTA: UN BINOMIO POSSIBILE?

Relatore: *Prof. Andrea Ermolao*

Correlatore: *Dott.ssa Federica Duregon*

Correlatore: *Dott. Marco Vecchiato*

Laureanda: Veronica Bassanello

N° di Matricola: 2024244

ANNO ACCADEMICO

2022/2023

INDICE

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE	6
1.LE CARDIOPATIE CONGENITE	7
1.1 – Generalità	7
1.2 – Tetralogia di Fallot	8
1.3 – Forame ovale pervio	9
1.4 – Valvola aortica bicuspidè	11
1.5 – Malformazione di Ebstein	12
1.6 – Sindrome di Eisenmenger	13
1.7 – Trasposizione delle grandi arterie (d-TGA)	14
1.8 – Difetti congeniti	15
1.9 – Dotto arterioso pervio	16
1.10 – Coartazione aortica	17
1.11 – Procedura di Fontan	17
2.ESERCIZIO FISICO E CARDIOPATIE CONGENITE	19
2.1 – Linee guida ESC	19
2.2 – Esercizio fisico e cardiopatie congenite	23
2.3 – Attività fisica a media e alta quota	25
3.MATERIALI E METODI	31
3.1 – Ricerca della letteratura	31
3.2 – Criteri di inclusione ed esclusione	31
3.3 – Estrazione dati e sintesi	32
4.RISULTATI	33
5.DISCUSSIONE	36
5.1 Limiti e prospettive future	42
6.CONCLUSIONI	43
7.BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	44

RIASSUNTO

PRESUPPOSTI DELLO STUDIO

L'esposizione all'alta quota è diventata una pratica sempre più popolare tra gli appassionati di attività all'aperto, ma per le persone con cardiopatie congenite (CHD) può essere un'esperienza che suscita preoccupazione. Le CHD sono difetti cardiaci presenti alla nascita che possono influire sulla capacità del cuore di funzionare correttamente e la diminuzione dei livelli di ossigeno correlata all'alta quota può aumentare il rischio di complicanze cardiache. Nonostante le preoccupazioni sulla sicurezza, negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per valutare la sicurezza dell'esposizione all'ipossia su questo tipo di popolazione, e i risultati sono stati incoraggianti.

OBIETTIVI

In questa narrative review, verranno esaminati i dati attuali sulla sicurezza dell'esposizione all'alta quota per le persone con CHD, con un'analisi dei fattori che possono influenzare la capacità di sopportare l'ipossia, come l'analisi dei gas respiratori, il ruolo del ventricolo destro, il flusso sanguigno polmonare, l'ematologia, parametri cardiopolmonari e metabolici.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione in totale 139 articoli e dopo una attenta analisi dei rimanenti 25 articoli è seguita la lettura dei full text dove applicando i criteri di inclusione ed esclusione prefissati, solo 6 articoli sono stati ritenuti idonei per questa Narrative review.

RISULTATI

Dai risultati è emerso che nessuno dei soggetti esaminati ha sviluppato sintomi di insufficienza cardiaca o respiratoria durante i test e nessuno di essi ha avuto bisogno di interventi medici di emergenza. Inoltre, i risultati del test hanno fornito informazioni utili sulla funzione cardiaca e polmonare. In tutti gli articoli è stata riscontrata una ridotta capacità di esercizio nei pazienti con CHD esposti all'alta quota, ma che tutto sommato la stessa riduzione si verificava nel gruppo di controllo sano e che l'esposizione all'ipossia a breve termine è possibile.

CONCLUSIONI

L'esposizione all'alta quota potrebbe rappresentare un'opzione interessante per migliorare la qualità della vita di questi soggetti. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio gli effetti dell'esposizione all'alta quota sui pazienti con CHD e per identificare eventuali limitazioni o controindicazioni specifiche.

ABSTRACT

BACKGROUND

Exposure to high altitude has become an increasingly popular practice among outdoor enthusiasts, but for people with congenital heart disease (CHD) it can be an experience that raises concern. CHDs are heart defects present at birth that can affect the heart's ability to function properly, and the decrease in oxygen levels related to high altitude can increase the risk of heart complications. Despite the safety concerns, several studies have been conducted in recent years to evaluate the safety of hypoxia exposure on this population, and the results have been encouraging.

AIM OF THE STUDY

In this narrative review, current data on the safety of high-altitude exposure for people with CHD will be examined, with an analysis of factors that may influence the ability to withstand hypoxia, such as respiratory gas analysis, the role of the right ventricle, pulmonary blood flow, hematology, cardiopulmonary and metabolic parameters.

MATERIALS AND METHODS

A total of 139 articles were considered and after careful analysis of the remaining 25 articles, full text reading followed where by applying the predetermined inclusion and exclusion criteria, only 6 articles were deemed suitable for this Narrative review.

RESULTS

The results showed that none of the test subjects developed symptoms of cardiac or respiratory failure during the tests, and none needed emergency medical intervention. In addition, the test results provided useful information on cardiac and pulmonary function. In all articles, a reduced exercise capacity was found in CHD patients exposed to high altitude, but that all in all the same reduction occurred in the healthy control group and that short-term hypoxia exposure is possible.

CONCLUSIONS

Exposure to high altitude could be an attractive option for improving the quality of life of these individuals. However, further research is needed to better understand the effects of high-altitude exposure on patients with CHD and to identify any specific limitations or contraindications.

INTRODUZIONE

L'alta quota è un ambiente caratterizzato da una ridotta concentrazione di ossigeno, che può avere effetti significativi sulle funzioni vitali del corpo umano. L'ipossia, cioè la mancanza di ossigeno, è il principale fattore di stress fisiologico associato all'esposizione all'alta quota, che può causare importanti adattamenti del sistema cardiocircolatorio e respiratorio.

Le cardiopatie congenite sono malformazioni del cuore presenti fin dalla nascita, che possono compromettere il flusso sanguigno e la funzionalità del cuore. Uno dei trattamenti per le forme più complesse di cardiopatie congenite è la procedura di Fontan, che consente il bypass del cuore destro e la connessione diretta tra la vena cava inferiore e l'arteria polmonare. I pazienti sottoposti a procedura Fontan sono ad alto rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari a causa della ridotta capacità di pompare il sangue dal cuore.

Tuttavia, l'attività fisica regolare è importante per mantenere la salute cardiovascolare, sia per il corpo che per la mente. Le escursioni in montagna sono un'attività popolare che consente di godere della natura, dell'aria fresca, pulita e di mantenere un'attività fisica regolare. È importante sottolineare che le escursioni in montagna non richiedono necessariamente una massima capacità fisica e che possono essere adattate alle capacità individuali.

In questa rassegna narrativa, ci si propone di valutare attraverso la letteratura scientifica disponibile se l'esposizione all'alta quota per i soggetti con cardiopatie congenite, in particolare quelli sottoposti a procedura Fontan, sia possibile e sicura.

Inoltre, verrà valutato se le escursioni in montagna rappresentino un'opzione valida per loro.

1.LE CARDIOPATIE CONGENITE

1.1 – Generalità

Le cardiopatie congenite sono una serie di difetti presenti alla nascita che compromettono la normale funzione del cuore. Questi difetti si verificano nel feto mentre si sviluppa in utero durante la gravidanza [1] e sono il tipo più comune di anomalia associata a elevata morbilità e mortalità a lungo termine nel periodo perinatale. [2]

Ad oggi, purtroppo, non è possibile identificare alcuna causa univoca di una cardiopatia congenita anche se vi sono delle situazioni che possono aggravare il rischio di tali difetti quali la Sindrome di Down, diabete di tipo 1 o 2 della madre scarsamente controllato, altri difetti cromosomici, infezioni della madre che si verificano durante la gravidanza, ad esempio la rosolia, determinati tipi di farmaci assunti o fumo e bevande alcoliche assunte durante la gestazione; il rischio aumenta se il genitore o un fratello ha un difetto cardiaco congenito.

Non vi sono particolari sintomi, ma mancanza di respiro e limitata capacità di svolgere esercizio fisica, affaticamento precoce, suono anormale del cuore che viene diagnosticato da un medico auscultando i battiti del cuore possono essere alcuni di questi. [1]

Le anomalie cardiache congenite vengono classificate come:

- Cianogene
- Non cianogene (shunt sinistro-destro o lesioni ostruttive)

Nelle cardiopatie cianogene (per esempio la tetralogia di Fallot o la trasposizione delle grandi arterie) quantità variabili di sangue venoso privo di ossigeno sono deviate al cuore sinistro e ciò va a ridurre la saturazione arteriosa sistemica di ossigeno. Vi è presenza di cianosi in caso di concentrazione $> 5\text{g/dL}$ di emoglobina deossigenata.

Queste crisi ipercianotiche rischiano di verificarsi nei neonati con tetralogia di Fallot non riparata.

Lo shunt sinistro-destro (difetto del setto interventricolare o atriale) invece consiste in sangue ossigenato dal cuore sinistro o in uno shunt aortico al cuore destro oppure dall'arteria polmonare. Per quanto riguarda le lesioni ostruttive (stenosi polmonare, aortica o sindrome del cuore sinistro ipoplasico) in questo caso il flusso sanguigno è ostruito, causando un gradiente pressorio attraverso l'ostruzione, questo sovraccarico a monte può causare ipertrofia ventricolare e insufficienza cardiaca.

1.2 – Tetralogia di Fallot

La tetralogia di Fallot (TOF) è la malformazione più comune dei bambini nati con cardiopatia cianotica, con un'incidenza di circa il 10% delle cardiopatie congenite. [3]

Questa malformazione è costituita da un gruppo di quattro difetti, che sono il difetto del setto ventricolare (VSD), stenosi polmonare (PS), aorta sovrastante e ipertrofia ventricolare destra (RVH).

La tetra di difetti deriva da una anomalia morfologica in utero che causa uno spostamento anteriore e verso sinistra del setto. [4] (Fig.1)

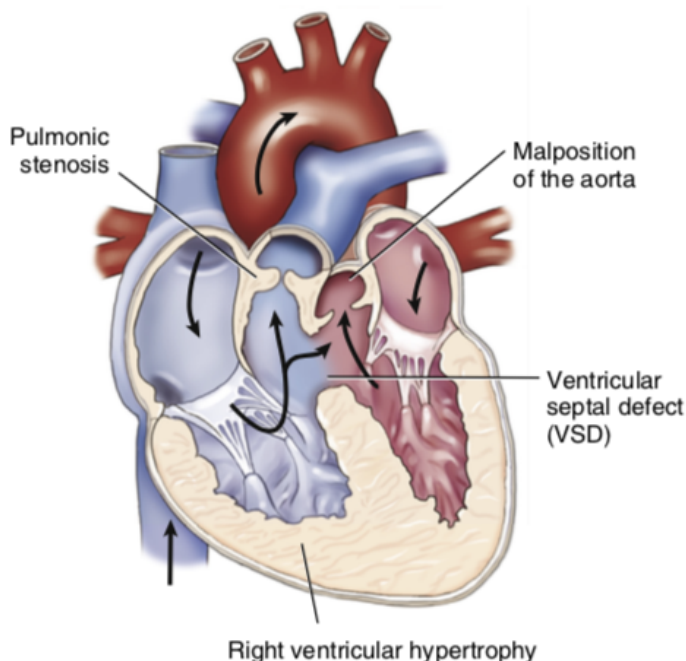


Figura 1. Tetralogia di Fallot. (From Shiland BJ. Cardiovascular system. In: Mastering healthcare terminology, 6th edition. St. Louis: Elsevier; 2019.)

Un VSD è un foro nel setto ventricolare tra ventricolo sinistro e ventricolo destro del cuore, ciò risulta dal disallineamento e dallo spostamento antero-superiore del setto infundibolare, creando un VSD ampio e non restrittivo. [4]

La stenosi polmonare (PS) si verifica quando il flusso sanguigno dal RV all'arteria polmonare è inibito. In questo caso PS è attribuita all'ostruzione sub polmonare e al coinvolgimento della valvola polmonare. [4]

L'ostruzione sottopolmonare deriva dal restringimento del tratto di efflusso del ventricolo destro (RTVO) causato dalla deviazione anteriore e verso sinistra del setto infundibolare e dalla relazione delle bande muscolari che si estendono dal setto alla parete libera del ventricolo destro. [4]

I lembi della valvola polmonare sono spesso ispessiti con movimento limitato e il 58% delle volte PV è bicuspid. I sintomi sperimentati dai pazienti con TFO dipendono dalla gravità dell'ostruzione sottoalvolare, valvolare e sopraalvolare del PV.

Un'aorta prevalente, o sovrastante, si verifica quando l'aorta scavalca il setto ventricolare ed è collegata sia al ventricolo sinistro che al ventricolo destro. Lo shunt del sangue si verifica attraverso il foro del setto ventricolare dal ventricolo destro a quello sinistro e l'aorta promuove prevalentemente l'espulsione del sangue deossigenato nella circolazione sistemica. [4]

L'ipertrofia ventricolare destra si manifesta quando la muscolatura del ventricolo destro si ispessisce. Questo difetto non è presente alla nascita ma si sviluppa in seguito, dopo la nascita si forma progressivamente a causa della combinazione di pressioni sistemiche nel ventricolo e la presenza di un VSD ampio e non restrittivo. [4]

Circa il 25% dei pazienti con tetralogia di Fallot presenta altre anomalie cromosomiche associate. Il TOF è più spesso associato alla sindrome da delezione 22q11.2 e alla trisomia 21. Le microdelezioni nella regione del 22q11 si verificano nel 20% dei pazienti con TOF e nel 40% dei pazienti con TOF/PA. Le microdelezioni nella regione 22q11 si verificano anche nell'83% dei pazienti con sindrome velocardiofacciale e nel 94% dei pazienti con sindrome di DiGeorge. Il TOF è anche associato alla trisomia 18 e 13 e ad altre anomalie cromosomiche meno comuni. I difetti extracardiaci associati a queste sindromi influenzano anche gli esiti a lungo termine dei pazienti con TOF. [4]

1.3 – Forame ovale pervio

Il forame ovale pervio (PFO) è la più comune anomalia cardiaca congenita di origine fetale. Il PFO è causato dalla mancata chiusura del forame ovale, una normale struttura presente nel feto che dirige il flusso sanguigno dall'atrio destro all'atrio sinistro, bypassando la circolazione polmonare. [5.6]

Si può dedurre da diversi studi osservazionali che la sua prevalenza nella popolazione adulta sana varia tra il 15% e il 35%, ma è stato riportato che è più prevalente in condizioni patologiche note per essere associate all'ipertensione arteriosa polmonare come la broncopneumopatia ostruttiva e sindrome delle apnee notturne.

Un forame ovale riaperto può contribuire alla desaturazione dell'ossigeno arterioso del sistema a causa dello shunting intracardiaco da destra a sinistra, in qualsiasi condizione che comporti una pressione atriale destra più elevata di quella sinistra. [5,6]

Dopo la nascita, quando il neonato inizia a respirare autonomamente, la resistenza vascolare polmonare diminuisce drasticamente e si traduce in un'inversione del flusso attraverso sia il forame ovale che il dotto arterioso. Il dotto arterioso si chiude funzionalmente entro 24-48 ore e si sigilla completamente entro 2-3 settimane con uno sviluppo normale. Al contrario, il forame ovale si chiude entro pochi anni dalla nascita in circa il 75% della popolazione sana, ma rimane un forame ovale pervio nel restante 25%. [6]

Non è noto il motivo per cui i PFO non riescono a chiudersi in circa un quarto degli individui. La concomitante presenza di altre caratteristiche anatomiche associate come aneurismi del setto atriale (ASA), valvola di Eustachio persistente e reti di Chiari, oltre a fattori genetici, potrebbe avere un ruolo nella mancata chiusura corretta.

Il PFO è stato storicamente associato ad un aumentato rischio di ictus, il cui meccanismo è stato attribuito all'embolia paradossale dei trombi venosi che deviano attraverso il PFO direttamente all'atrio sinistro.

Tuttavia, diversi studi non sono riusciti a dimostrare un aumento del rischio di ictus nei pazienti asintomatici con PFO e che il rischio di recidiva di ictus è inferiore nei pazienti con ictus attribuibile a PFO. La chiusura di un forame ovale pervio mediante tecniche interventistiche percutanee non sembra attualmente ridurre il rischio di ictus rispetto alla terapia medica convenzionale. [6]

In generale, il PFO devia il sangue dall'atrio destro all'atrio sinistro ogni volta che la pressione nell'atrio destro supera la pressione nell'atrio sinistro. Ciò può verificarsi fisiologicamente durante il ciclo cardiaco (soprattutto alla fine della sistole) o in concomitanza con attività che aumentano la pressione nella parte destra del cuore (come lo sforzo che si verifica con la defecazione o la minzione e la tosse). Di conseguenza, sia la visualizzazione diretta dell'apertura del PFO che il risultante shunt del sangue da destra a sinistra possono essere utilizzati come obiettivi per la diagnosi.

Sebbene la maggior parte dei pazienti con un PFO siano asintomatici, e quindi presumibilmente avrebbero una scarsa compromissione della loro qualità della vita correlata alla salute a causa del loro PFO, gli studi clinici che valutano la chiusura del PFO non hanno valutato sistematicamente la qualità della vita prima e dopo l'intervento [7] per capire se queste riparazioni migliorino la qualità della vita.

Ci può essere motivo di sospettare che gli interventi che possono eventualmente prevenire le sequele cliniche di un PFO, come l'ictus e gli attacchi ischemici transitori, senza la necessità di una terapia medica prolungata migliorerà la qualità della vita, ma mancano dati da studi ampi e più ben controllati su questo argomento. È importante sottolineare che gran parte di ciò che il paziente percepisce dopo una procedura dipenderà dalle informazioni fornitegli in merito alla prognosi e questo potrebbe benissimo influenzare il loro senso di benessere dopo la procedura. [6,7]

1.4 – Valvola aortica bicuspid

La bicuspidia aortica è una delle cardiopatie congenite più frequentemente diagnosticate e può associarsi a diverse altre patologie, in particolare a coartazione aortica. Ha una prevalenza riportata dello 0,4–2,25% nella popolazione generale. [8]

Colpisce spesso più membri della stessa famiglia, sebbene non siano stati identificati i geni specifici che ne determinano l'ereditarietà. Pertanto, è utile eseguire un esame cardiaco di tutti i familiari di primo grado di un paziente affetto.

La valvola aortica, con i suoi movimenti di apertura e chiusura, permette il passaggio di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta. In condizioni normali, la valvola aortica è formata da tre strutture, le cosiddette "cuspidi", e si definisce aorta tricuspide.

Nella bicuspidia aortica, invece, la valvola aortica è composta soltanto da due cuspidi. La bicuspidia aortica si sviluppa durante la valvulogenesi, la formazione della valvola in epoca fetale.

In quest'epoca, infatti, due cuspidi non si separano l'una dall'altra, ma si fondono tra di loro, creando un'unica cuspidi più larga.

Si distinguono diversi tipi di bicuspidia, in base al tipo di cuspidi che si sono fuse tra di loro durante la vita fetale.

Si definisce non complicata la bicuspidia che non determina ostruzione significativa all'efflusso ventricolare sinistro, non provoca insufficienza aortica significativa, e si associa a normali dimensioni del bulbo e dell'aorta ascendente.

Le principali complicanze legate alla presenza di una valvola aortica bicuspidi sono:

- Dilatazione dell'aorta ascendente e della radice aortica
- Stenosi valvolare aortica (la valvola non si apre bene durante la fase del ciclo cardiaco chiamata sistole)
- Insufficienza valvolare aortica (la valvola non si chiude bene durante la fase del ciclo cardiaco chiamata diastole)
- Aumentato rischio di endocardite infettiva (l'endocardite è una malattia causata dall'infezione microbica del rivestimento endoteliale del cuore.)

I pazienti con valvole aortiche bicuspidi sono nella maggior parte dei casi asintomatici e la diagnosi viene fatta occasionalmente durante gli esami cardiaci di routine. Lo sviluppo di complicanze può essere correlato alla presenza di sintomi come dolore toracico, dispnea, facile affaticamento, palpitazioni, perdita di coscienza, fino allo scompenso cardiaco.

Molte volte i dubbi sulla diagnosi della bicuspidia aortica derivano dalla scoperta di un soffio cardiaco. In caso di bicuspidia non complicata, può essere riscontrato, all'auscultazione del cuore, un rumore come un click (click di eiezione sistolica).

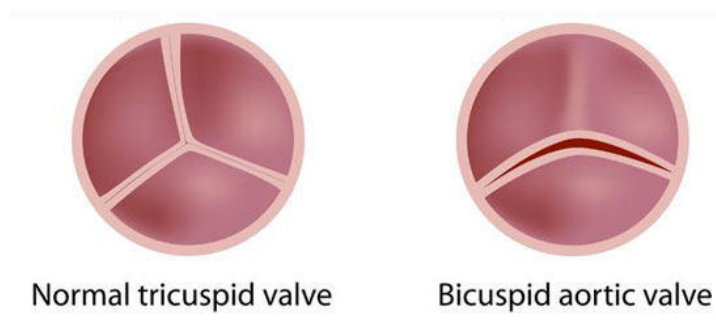


Figura 2. Aorta tricuspidi e valvola aortica bicuspidi. (da Dott.ssa Rosaria Barracano, cardiologo. In CardiologiaOggi, comitato scientifico 3 Aprile 2020)

1.5 – Malformazione di Ebstein

L'anomalia di Ebstein è una malformazione della valvola tricuspidi che coinvolge il suo setto dislocato inferiormente e l'inserzione del lembo posteriore del ventricolo destro.

La miopatia RV si presenta con caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche distinte. [9]

La presentazione eterogenea dei tipici cambiamenti anatomici e della cardiomiopatia associata è alla base dell'ampia variabilità nella presentazione clinica ed emodinamica e del suo impatto sulla diagnosi e sulla prognosi della malattia.

Questa lesione è rara e si verifica in circa 1 persona su 20.000. Le caratteristiche anatomiche includevano il fallimento della delaminazione del lembo VT, depressione funzionale dell'apice dell'orifizio della tricuspide, dilatazione e "atrializzazione" del ventricolo destro, fenestrazione anomala del lembo anteriore e dilatazione della giunzione atrioventricolare.

I pazienti affetti dall'anomalia di Ebstein presentano la valvola tricuspide del ventricolo destro in una posizione più bassa rispetto alla norma e questo fa sì che l'atrio destro abbia dimensioni più grandi del normale, ciò porta a perdite di sangue che ritorna in circolo e non permette al ventricolo di lavorare correttamente.

Questo spostamento può essere più o meno marcato. Tale situazione obbliga il ventricolo destro a dilatarsi in modo estremo per far fronte a questa perdita di sangue, ma questo ingrandimento causa insufficienza cardiaca, perché il cuore, costantemente sotto stress, si indebolisce. Più del 50% dei pazienti con anomalia di Ebstein ha forame ovale pervio o ASD. [14]

1.6 – Sindrome di Eisenmenger

La sindrome di Eisenmenger (ES), che rappresenta il fenotipo più grave di ipertensione arteriosa polmonare (PAH) associata a CHD, si verifica in pazienti con grandi shunt non riparati [10], i vasi nelle arterie polmonari diventano rigidi e stretti, aumentando la pressione nelle arterie polmonari. Questo può danneggiare in modo permanente i vasi sanguigni nei polmoni. Quando la pressione polmonare supera la pressione sistemica, possiamo dire ES.

Un difetto cardiaco che provoca la formazione di un foro tra le due camere del cuore è la causa più comune della sindrome di Eisenmenger, che si verifica quando l'aumento della pressione sanguigna nei polmoni reindirizza il flusso sanguigno attraverso il foro (shunt) al contrario. Il sangue povero di ossigeno dal lato destro del cuore scorre nel ventricolo sinistro e viene pompato in tutto il corpo, che non fornisce abbastanza ossigeno a tutti gli organi e tessuti.

La sintomatologia è data da dispnea, astenia, dolore toracico, lipotimie, sincopi sotto sforzo e problemi aritmici.

1.7 – Trasposizione delle grandi arterie

La trasposizione delle grandi arterie (TGA), nota anche come trasposizione completa, è una malformazione cardiaca congenita caratterizzata da concordanza atrioventricolare e discordanza ventricoloarteriosa (VA). L'incidenza è stimata in 1 su 3.500-5.000 ed è la cardiopatia congenita cianotica più frequente nei neonati. [11,12]

La trasposizione delle grandi arterie consiste nell'inversione dei normali rapporti dell'aorta e dell'arteria polmonare con il cuore. L'aorta e l'arteria polmonare sono invertite, con conseguente circolazione del sangue povero di ossigeno nell'organismo e di quello ossigenato tra i polmoni e il cuore. I sintomi sono evidenti alla nascita e includono grave cianosi (colorazione bluastra delle labbra e della pelle) e difficoltà di respirazione.

L'intervento chirurgico viene eseguito nei primi giorni di vita.

"TGA" è un termine più ampio che include sia destro-TGA (d-TGA) che levo-TGA (l-TGA). Nella trasposizione delle grandi arterie, l'aorta è di fronte all'arteria polmonare ed è principalmente a destra (destro) o a sinistra (levo) dell'arteria polmonare. Levo-TGA è più raro di destro-TGA. d-TGA è spesso chiamato semplicemente "TGA".

Nei bambini con d-TGA, il sangue povero di ossigeno proveniente dal corpo entra nel lato destro del cuore ma, invece di andare ai polmoni, viene pompato direttamente nel resto del corpo attraverso l'aorta. Il sangue ricco di ossigeno proveniente dai polmoni che entra nel cuore viene pompato direttamente nei polmoni attraverso l'arteria polmonare principale.

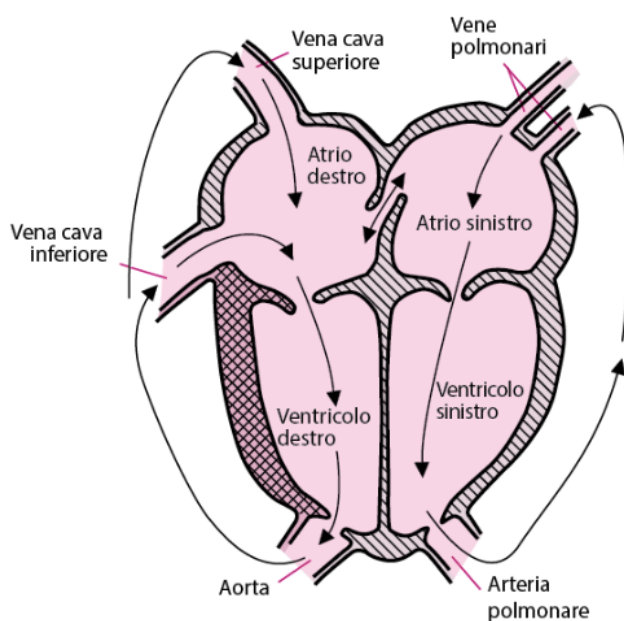


Figura 3. Trasposizione delle grandi arterie. I normali collegamenti dell'aorta e dell'arteria polmonare con il cuore sono invertiti. (Di Lee B. Beerman, MD, Children's Hospital of Pittsburgh of the University of Pittsburgh School of Medicine, 2021)

1.8 – Difetti congeniti

I difetti settali si verificano quando c'è un'anomalia nella parete (setto) tra le camere principali del cuore. Si riscontrano 2 tipi principali di difetto del setto:

1. Difetto del setto interatriale (ostio secundum): c'è un foro tra gli atri sinistro e destro che provoca un flusso sanguigno anomalo attraverso il cuore.
2. Difetto del setto ventricolare (ostio primum): c'è un foro nel setto ventricolare (una parete divisoria tra le 2 camere inferiori del cuore, i ventricoli destro e sinistro) che provoca il flusso di sangue dal ventricolo sinistro nel ventricolo destro, a causa della maggiore pressione nel ventricolo sinistro.

Il difetto del setto atriale (ASD) è considerato una delle cardiopatie congenite (CHD) più comuni negli adulti. Il tasso di incidenza è di circa l'1-2%. Spesso, il motivo per cui questa lesione non viene rilevata precocemente è che molti pazienti non sviluppano sintomi fino all'età di 20-40 anni, dopodiché l'aumento del flusso sanguigno polmonare può portare al rimodellamento vascolare polmonare e infine influenzare gli shunt direzionali e la perfusione dell'organo terminale. Alcuni sintomi includono limitazione dell'esercizio, dispnea e raramente insufficienza cardiaca destra, infezioni polmonari ricorrenti o emboli paradossi, le complicanze a lungo termine dopo i 20 anni comprendono ipertensione polmonare, scompenso cardiaco e aritmie atriali.

Il tipo più comune di ASD è il difetto dell'ostio secundum. Gli ASD Ostium primum rappresentano circa il 10% dei difetti del setto e si sviluppano a causa di una carenza di tessuto vicino alle valvole atrioventricolari. Gli ASD Ostium primum sono associati a una fessura nella valvola atrioventricolare sinistra e sono spesso più appropriatamente indicati con il termine sinonimo di difetto parziale del setto atrioventricolare. [13,14] Questi difetti derivano da un alterato sviluppo dei cuscinetti endocardici.

Se c'è un grande difetto del setto ventricolare o una significativa insufficienza della valvola atrioventricolare, i pazienti hanno spesso segni di insufficienza cardiaca, tra cui dispnea con l'alimentazione, scarsa crescita, tachipnea e sudorazione. Sono comuni soffi cardiaci, tachipnea, tachicardia ed epatomegalia.

Un difetto del setto atrioventricolare può essere completo, di transizione o parziale; la maggior parte dei pazienti con la forma completa ha la sindrome di Down.

I difetti sono riparati chirurgicamente tra i 2 e i 4 mesi o da 1 a 3 anni di vita, a seconda del difetto e la gravità dei sintomi specifici.

1.9 – Dotto arterioso pervio

Il dotto arterioso pervio è una persistenza della connessione fetale (dotto arterioso) tra aorta e arteria polmonare dopo la nascita.

Il dotto arterioso è una struttura vascolare che collega la giunzione dell'arteria polmonare principale e sinistra all'aorta discendente appena distalmente all'origine dell'arteria succlavia sinistra nella vita fetale [15]; è necessario per una corretta circolazione prenatale. Alla nascita, l'aumento della PaO₂ e il calo della concentrazione di prostaglandine, causa chiusura del dotto arterioso che inizia in genere entro le prime 10-15 h di vita. Se rimane aperto oltre i 3 mesi dalla nascita nei neonati a termine e oltre 1 anno nei prematuri, viene definito dotto arterioso persistentemente pervio (PDA). [15]

Esso costituisce il 5-10% delle cardiopatie congenite; il rapporto uomo: donna è 1:3. Il dotto arterioso pervio è molto frequente fra i neonati prematuri (presente nel 45% circa con peso alla nascita < 1750 g e dal 70 all'80% con peso alla nascita < 1200 g). Circa un terzo dei dotti arteriosi pervi si chiuderà spontaneamente, anche nei neonati di peso estremamente basso alla nascita. Quando è persistente nei neonati prematuri, un forame ovale pervio significativo può causare insufficienza cardiaca, esacerbazione della malattia polmonare della prematurità, emorragia polmonare, insufficienza renale, intolleranza alimentare, enterocolite necrotizzante e anche la morte.

Le principali conseguenze di un PDA significativo sono il sovraccarico di volume con dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro. [14,15]

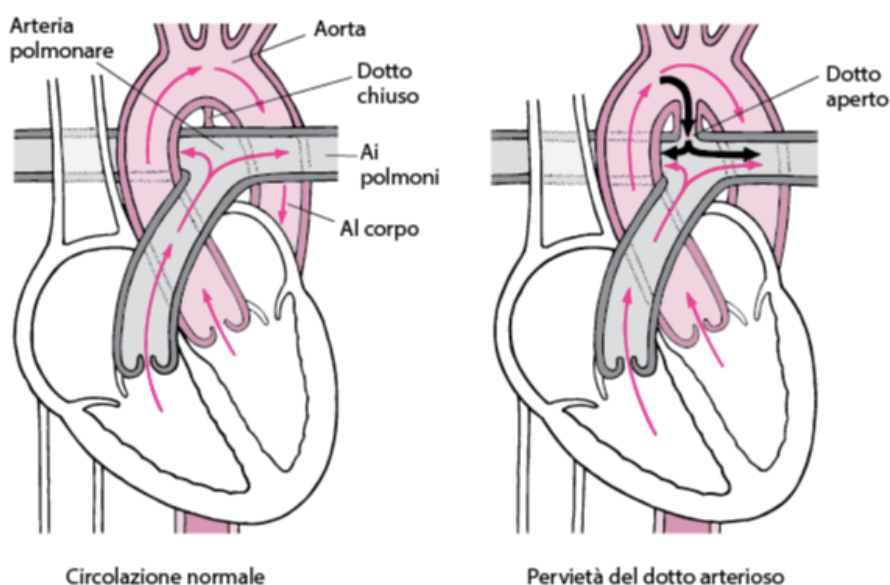


Figura 4. Pervietà del dotto arterioso: mancata chiusura (Di Lee B. Beerman, MD, Children's Hospital of Pittsburgh of the University of Pittsburgh School of Medicine, *Home.Manuals.TopicPage.LastRevisionDate*)

1.10 – Coartazione aortica

La coartazione dell'aorta è un discreto restringimento dell'aorta toracica. Oltre all'ostruzione anatomica, possono essere prese in considerazione anche lesioni aortiche con proprietà vascolari anomale caratterizzate da rigidità e alterato rilassamento. La condizione viene solitamente diagnosticata durante l'infanzia, ma la presentazione clinica più comune negli adulti è l'ipertensione degli arti superiori. È importante notare che l'ACo è una malattia sistemica e non deve essere vista come una semplice ostruzione meccanica. [14.16]

I sintomi variano con la gravità dell'anomalia e comprendono cefalea, dolore toracico, estremità fredde, affaticamento e claudicatio delle gambe, fino a insufficienza cardiaca fulminante e shock. La coartazione dell'aorta rappresenta il 6-8% delle cardiopatie congenite. Si verifica nel 10-20% dei pazienti con sindrome di Turner (malattia congenita caratterizzata da un insieme di caratteristiche fisiche e disfunzioni di organo legate all'assenza totale o parziale di uno dei due cromosomi sessuali, con presenza di una sola copia del cromosoma X).

1.11 – Procedura di Fontan

La procedura di Fontan, o circolazione cavo-polmonare, è la procedura finale nella palliazione chirurgica che consiste nella separazione dei ritorni venosi sistemici e polmonari senza l'utilizzo di un ventricolo sottopolmonare. [17,18]

L'obiettivo della procedura è separare il flusso sanguigno sistemico e polmonare dirigendo il ritorno venoso sistemico attraverso la connessione di Fontan all'arteria polmonare e al polmone senza contributo ventricolare. Dopo l'intervento chirurgico, il flusso sanguigno polmonare è completamente passivo e dipendente dai gradienti di pressione, con conseguenti complesse interazioni cardiopolmonari postoperatorie. [14.17]

La procedura è indicata per tutte le forme di cardiopatia congenita non correggibile a 2 ventricoli di qualsiasi età, eventuali difetti associati possono essere corretti prima o durante l'esecuzione della procedura stessa. E' stata introdotta alla fine degli anni '60, è stata suggerita nel tentativo di fornire una cura per la valvola tricuspide atretica.

La procedura classica è chiamata Fontan atriopolmonare, che è associata a problemi come perdita del ritmo sinusale, tachiaritmie atriali, enteropatia proteino-disperdente, questi pazienti presentano versamento pleurico, ascite ed edema e necessitano di sostituzione periodica di albumina e frequenti revisioni e attento follow-up nella gestione per ridurre la mortalità e migliorare la qualità della vita. [14,20]

Questa procedura presenta anche altre complicanze che possono influenzare la morbilità e la mortalità come la tromboembolia della ridotta capacità di esercizio. [20]

Ancora oggi rimane la principale palliazione e una procedura salvavita per i bambini nati con una anatomia cardiaca funzionalmente univentricolare.

Oggi, più di 40 anni dopo l'intervento iniziale, vediamo un gran numero di pazienti adulti con il ciclo di Fontan. Tutte le sue varianti hanno una fisiologia simile, in cui un ventricolo efficiente fornisce sangue ossigenato alla circolazione sistemica, e una differenza tra la pressione venosa centrale e la pressione atriale sinistra spinge passivamente il sangue deossigenato nell'arteria polmonare e nei polmoni. La fisiologia del Fontan è in parte paradossale, in quanto impone un'ipertensione venosa sistemica con ipotensione arteriosa polmonare concomitante. [18]

I pazienti con una circolazione di Fontan sono ad alto rischio di sviluppare una varietà di aritmie cardiache dopo la cardiocirurgia. Queste aritmie sono molto spesso tachiaritmie sopraventricolari (TSV), ma possono verificarsi anche tachiaritmie ventricolari (VT). [19]

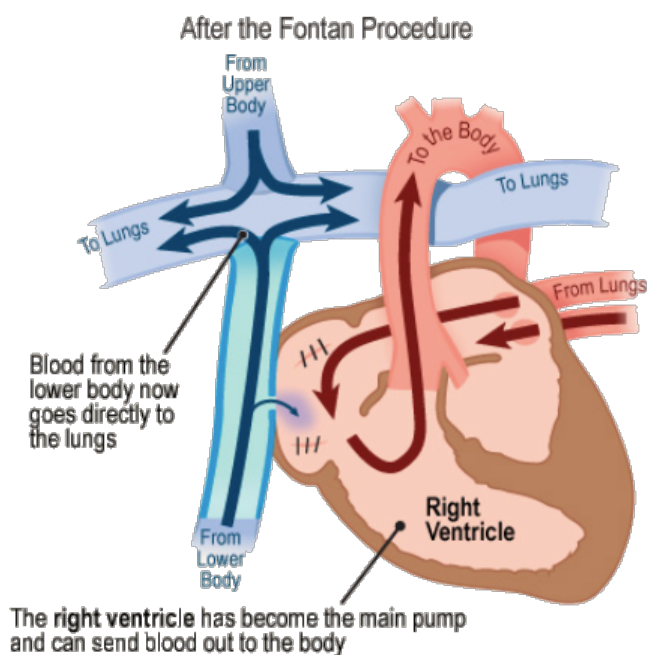


Figura 5. Cuore dopo la procedura di Fontan. (KidsHealth Medical Experts Cardiologia (cura del cuore) presso Nemours Children's Health, Luglio 2021)

2.ESERCIZIO FISICO E CARDIOPATIE CONGENITE

2.1 – Linee guida ESC

ESC (European society of cardiology), è una società medica guidata da volontari che vede come membri scienziati, medici, infermieri e professionisti affini che lavorano in tutti i campi della cardiologia. La loro missione è ridurre il peso delle malattie cardiovascolari.

Proprio in questo sito vi è una pubblicazione del *European Heart Journal*, volume 42, numero 6, 7 febbraio 2021 che parla di “Linee guida ESC 2020 per la gestione delle cardiopatie congenite dell'adulto: la Task Force per la gestione delle cardiopatie congenite dell'adulto della Società europea di cardiologia (ESC).” [21]

L'esercizio e le raccomandazioni sull'esercizio dovrebbero basarsi sulla sottostante cardiopatia congenita e sulle sue potenziali complicanze, sullo stato emodinamico del paziente e sullo stato di salute precedente. Questi dovrebbero tenere conto del tipo di esercizio e del livello di sforzo previsto. In generale, le raccomandazioni dei medici sono troppo prudenti, soprattutto perché l'attività fisica ha benefici sufficienti per il fitness, la salute mentale e l'interazione sociale e ha un effetto positivo sul rischio futuro di malattie cardiache acquisite; i sintomi non precludono l'attività fisica.

Il movimento dinamico è migliore del movimento statico. Inoltre, le complicanze durante l'esercizio, compresa la morte cardiaca improvvisa (SCD), sono rare nei pazienti con cardiopatia nota. Per evitare esercizi faticosi in pazienti non allenati, deve essere eseguita una valutazione della capacità di esercizio prima di raccomandare esercizi ricreativi o fisici. La maggior parte delle persone con malattia coronarica può tranquillamente svolgere un'attività fisica regolare e moderata. Alcune condizioni, come la disfunzione sistolica ventricolare generalizzata, l'ostruzione generalizzata del tratto di efflusso ventricolare, l'IP, le aritmie emodinamicamente significative o la dilatazione aortica, richiedono maggiore cautela. [21]

Nell'articolo fanno anche riferimento al test da sforzo cardiopolmonare che svolge un ruolo importante nella popolazione CHD, dove la qualità della vita e la capacità funzionale sono indicatori chiave del successo dell'intervento.

Il CPET, che comprende la valutazione della capacità obiettiva di esercizio (consumo massimo di ossigeno), dell'efficienza ventilatoria [pendenza dalla ventilazione all'emissione di anidride carbonica (VE/VCO₂)], delle risposte cronotropiche e allo stress, delle aritmie e della desaturazione indotta dall'esercizio, fornisce una valutazione più ampia della capacità funzionale, della forma fisica e ha endpoint fortemente associati a morbilità e mortalità nei pazienti con ACHD. Pertanto, i test da sforzo seriali dovrebbero far parte di un protocollo di follow-up a lungo termine. Svolge un ruolo importante nella tempistica dell'intervento chirurgico e del reintervento. Il CPET è anche uno strumento utile per raccomandare l'intensità dell'attività fisica in base alle prescrizioni individuali di esercizi.

Il 6-minute walk test (6MWT) è un altro semplice test per la quantificazione della capacità di esercizio; si riferisce all'esito nei pazienti con PAH.

Sono state sintetizzate in una tabella (Tab1) le linee guida sull'esercizio che venivano fornite per patologia specifica:

Tabella 1

Patologia	Raccomandazioni Esercizio/sport
Difetto interatriale e connessione venosa polmonare anomala	Nessuna restrizione nei pazienti asintomatici prima o dopo l'intervento senza IP, aritmie significative o disfunzione del ventricolo destro.
Difetto del setto interventricolare	Non sono richieste restrizioni nei pazienti dopo la chiusura del VSD, o con piccolo VSD senza IP, aritmie significative o disfunzione ventricolare sinistra. I pazienti con PAH devono limitarsi ad attività ricreative/sport a bassa intensità.
Difetto del setto atrioventricolare	Per la maggior parte dei pazienti con AVSD non complicato e riparato, l'attività fisica non necessita di restrizioni. Molti, tuttavia, avranno prestazioni di esercizio subnormali se misurate oggettivamente. I pazienti con importanti problemi residui richiedono raccomandazioni individuali.
Pervietà del dotto arterioso	Nessuna restrizione nei pazienti asintomatici prima o dopo l'intervento senza IP; limitazione agli sport a bassa intensità nei pazienti affetti da PAH.

Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro	I pazienti con AS grave sintomatica e asintomatica e quelli con stenosi moderata dovuta a BAV e aorta dilatata dovrebbero evitare l'esercizio isometrico e gli sport ad alta intensità. Nella SA lieve e moderata è consentita un'attività fisica più intensa. Si raccomanda un test da sforzo preliminare per guidare la consulenza.
Stenosi aortica sopralvalvolare	Vedere AS valvolare.
Stenosi subaortica	Vedere AS valvolare.
Coartazione dell'aorta	I pazienti senza ostruzione residua, che sono normotesi a riposo e durante l'esercizio, di solito possono condurre una vita normalmente attiva senza restrizioni. I pazienti con ipertensione arteriosa, ostruzione residua o altre complicazioni dovrebbero evitare esercizi isometrici pesanti in proporzione alla gravità dei loro problemi.
Aortopatie	I pazienti devono essere avvisati di evitare lo sforzo alla massima capacità, sport agonistici, di contatto e isometrici.
Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro	Nessuna restrizione per i pazienti con PS lieve (residua). I pazienti con PS moderata dovrebbero evitare sport ad alta intensità e statici. I pazienti con PS grave dovrebbero essere limitati agli sport a bassa intensità.
Anomalia di Ebstein	I pazienti senza anomalie residue di solito possono condurre una vita normalmente attiva senza restrizioni, fatta eccezione per gli sport statici estesi. I pazienti con TR più che lieve, disfunzione ventricolare, shunt, aritmie o altre complicazioni dovrebbero evitare esercizi isometrici pesanti, in proporzione alla gravità dei loro problemi.
Tetralogia di Fallot	Non ci sono restrizioni nei pazienti riparati asintomatici con buona emodinamica. I pazienti ad alto rischio di aritmia clinica/SCD, pazienti con disfunzione biventricolare avanzata e i pazienti con marcata aortopatia ascendente devono essere limitati ad attività/sport a bassa intensità ed evitare l'esercizio isometrico.

Atresia polmonare con difetto del setto interventricolare	Coloro che hanno un'emodinamica eccellente dovrebbero essere incoraggiati a fare esercizio fisico regolarmente, evitando solo l'esercizio isometrico estremo. Quelli con un'emodinamica meno ottimale saranno funzionalmente più limitati. Gli sforzi estremi dovrebbero essere evitati, ma dovrebbe essere incoraggiata un'attività fisica regolare a bassa intensità (camminare, nuotare, persino andare in bicicletta).
Trasposizione delle grandi arterie	Valgono le regole “generali”
Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie	I pazienti sintomatici con ccTGA e RVEF conservata dovrebbero evitare sport ad alta intensità e preferibilmente non fare sport moderatamente statici e di intensità moderata. I pazienti con lesioni associate significative e/o ridotta funzione del ventricolo destro subaortico dovrebbero essere limitati a sport poco statici e di bassa intensità.
Condotto dal ventricolo destro all'arteria polmonare	Non sono richieste restrizioni nei pazienti asintomatici con ostruzione lieve. I pazienti ad alto rischio con pressione ventricolare alta devono limitarsi ad attività/sport a bassa intensità ed evitare l'esercizio isometrico. Altri pazienti dovrebbero limitarsi in base ai sintomi.
Cuore univentricolare	Di norma, i pazienti non hanno un elevato rischio di morte durante l'esercizio, ma hanno una capacità di esercizio sostanzialmente ridotta. Gli sport ricreativi possono essere considerati a un livello limitato dai sintomi.
Pazienti dopo l'intervento di Fontan	Dopo l'intervento di Fontan, i pazienti hanno una capacità di esercizio significativamente ridotta come parte della loro circolazione. Tuttavia, secondo le attuali raccomandazioni, l'esercizio aerobico moderato e limitato dai sintomi deve essere raccomandato per migliorare la forza muscolare e la qualità della vita.

2.2 – Esercizio fisico e cardiopatie congenite

Un'attività fisica regolare è essenziale per la salute fisica e mentale di bambini e adolescenti. Tuttavia, nei pazienti con cardiopatie congenite spesso viene limitata l'attività fisica a causa di genitori iperprotettivi e mancanza di promozione dell'attività fisica o prescrizione di esercizi da parte dei medici. Lo sviluppo di un programma di esercizi individualizzato per questi ultimi richiede un'approfondita valutazione medica. [22,23]

Inoltre, l'esercizio nei pazienti con malattia coronarica può ridurre le complicanze postoperatorie aumentando le riserve fisiologiche e svolgere anche un ruolo importante nella riabilitazione fisica.

Il ruolo dell'inattività fisica nelle malattie croniche è ormai ben riconosciuto ed è stato dimostrato che i pazienti con malattia coronarica hanno livelli di attività fisica inferiori rispetto alla popolazione generale.

Anche così, i consigli formali sull'esercizio fisico non vengono forniti di routine ai pazienti con malattia coronarica a causa di problemi di sicurezza non dimostrati e la restrizione dell'esercizio è stata storicamente incoraggiata.

Una meta-analisi [24] ha dimostrato che l'esercizio negli adulti con cardiopatia congenita è efficace nel migliorare la capacità aerobica, misurata dal picco VO_2 questi adattamenti indotti dall'esercizio che portano a miglioramenti nel picco di VO_2 possono essere in parte correlati all'aumento della gittata sistolica.

L'esercizio fisico può migliorare modestamente la funzione diastolica e sistolica nei pazienti con insufficienza cardiaca acquisita. Sebbene le prove per la malattia coronarica siano limitate, in alcuni tipi di malattia coronarica, studi preliminari hanno riportato che l'esercizio può migliorare la funzione cardiaca. [25]

Uno studio ha mostrato un aumento della gittata sistolica nei pazienti Fontan, valutati mediante risonanza magnetica, dopo l'allenamento di resistenza, probabilmente in risposta all'aumento del precarico. La prova di una maggiore capacità ossidativa del muscolo scheletrico, come riflesso dalla successiva comparsa di una soglia "anaerobica", è stata dimostrata durante l'esercizio in pazienti con malattia coronarica.

In questo studio, dimostrano che l'esercizio aerobico non influisce negativamente sulla funzione ventricolare destra sistemica, ma migliora significativamente la capacità di esercizio e i sintomi di insufficienza cardiaca. L'allenamento aerobico può essere raccomandato per i pazienti sottoposti a chirurgia di diversione atriale per migliorare la capacità di esercizio e ridurre o prevenire i sintomi dell'insufficienza cardiaca. [26]

Altri adattamenti derivanti dall'allenamento fisico includono una migliore ossigenazione dei muscoli respiratori e periferici, funzione autonoma cardiaca, funzione vascolare, ipertrofia dei muscoli scheletrici, efficienza ventilatoria e ridotta incidenza di tachicardia ventricolare non sostenuta.

La fattibilità dell'interval training ad alta intensità è stata valutata in pazienti con tetralogia di Fallot e trasposizione delle grandi arterie, e sembrava essere ben tollerata ed efficace in questi pazienti.

La morte cardiaca improvvisa è rara, ma i pazienti ad aumentato rischio devono essere sottoposti a screening, opportunamente consigliati e progredire lentamente. I marcatori sierici di danno del miocardico e stress emodinamico non sembrano aumentare dopo l'intervento di esercizio. [27]

La modalità ottimale e l'approccio alla prescrizione degli esercizi per CHD non sono stati determinati. Si consiglia una combinazione di esercizi aerobici e di resistenza per grandi gruppi muscolari. Nei pazienti gravemente fragili, l'interval training aerobico può essere utilizzato per aumentare la tolleranza all'esercizio e l'interval training ad alta intensità può essere testato in un sottogruppo di pazienti a basso rischio. Per i pazienti che non possono tollerare un allenamento di resistenza con ripetizioni più elevate, può anche essere ragionevole implementare periodi di riposo all'interno delle serie ("serie a grappolo"), sebbene manchino dati su questo approccio. [27]

Per i pazienti con la circolazione di Fontan, gli esercizi per gli arti inferiori dovrebbero essere una componente importante di un programma di allenamento di resistenza che aumenta la pompa muscolare periferica. [27]

In un altro studio [29] è stato evidenziato che una CVP (pressione venosa centrale) elevata durante l'esercizio può essere associata a complicanze a lungo termine dopo la procedura di Fontan; quindi, la CVP dovrebbe essere misurata durante l'esercizio nei pazienti sottoposti alla procedura di Fontan per prevedere con precisione il rischio di sviluppare tali complicanze.

Per quanto riguarda le considerazioni psicosociali, i pazienti con malattia coronarica sono a maggior rischio di problemi di salute mentale e ridotta qualità della vita che può essere aiutata con un regolare esercizio fisico. In uno studio di Novakovic et al. [28] hanno visto che sia l'allenamento a intervalli che le modalità di allenamento continuo sono sicure.

L'interval training sembrava essere più efficace nel migliorare la capacità di esercizio, la funzione vascolare, NT-proBNP e i livelli di fibrinogeno, mentre l'allenamento continuo sembrava essere più efficace nel migliorare la funzione autonoma cardiaca e la QoL.

Un articolo interessante andava a proporre e valutare una classificazione NYHA adattata per i bambini con CHD come strumento clinico fattibile per classificare la forma fisica, l'efficienza cardiorespiratoria e le limitazioni funzionali dei pazienti durante le loro attività quotidiane ordinarie, caratterizzate anche da esercizio fisico vigoroso e competitivo tra coetanei. Questa classificazione NYHA-CHD adattata potrebbe consentire valutazioni funzionali regolari e accurate da parte dei medici, portando a una gestione clinica facilitata e a interventi medici tempestivi. [30]

2.3 – Attività fisica a media e alta quota

Un'utile classificazione di quota considera:

- bassa quota, l'ambiente fino a 1800 metri;
- media quota, tra 1800 e 3000 metri;
- alta quota, tra 3000 e 5500 metri;
- altissima quota, sopra i 5500 metri.

L'ambiente montano presenta alcune proprietà che influiscono direttamente o indirettamente sulle prestazioni fisiche e quindi sulla salute dei frequentatori della montagna. Esse sono:

- Riduzione della pressione atmosferica;
- Riduzione della pressione parziale di ossigeno (ipossia);
- Riduzione della temperatura ambientale;
- Riduzione della densità dell'aria;
- Riduzione dell'umidità dell'aria;
- Aumento dell'intensità delle radiazioni solari;
- Aumento della ventosità.

È noto che con l'aumentare dell'altitudine, la diminuzione della pressione atmosferica è strettamente correlata alla diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno (ipossia). L'ipossia è un fattore importante che limita le prestazioni di esercizio ad alta quota ed è un potenziale rischio per le persone con malattie cardiovascolari. [31]

È importante fare una distinzione tra Ipossia ipossica, causata dalla riduzione della pressione barometrica mantenendo costante il livello della frazione di ossigeno inspirato e ipossia normobarica, causata invece dalla riduzione della frazione di ossigeno inspirato mantenendo però costante il livello della pressione barometrica. [32]

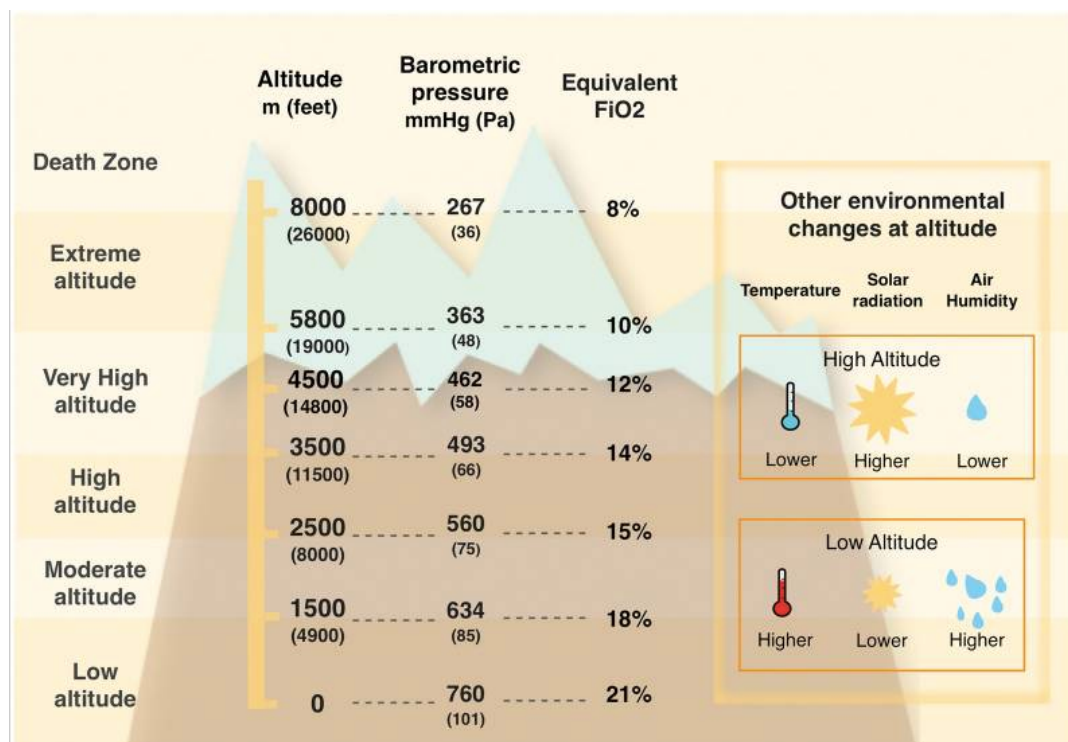


Figura 6. Classificazione dell'altitudine. (FiO2 equivale alla frazione inspirata di O2) Eur Cuore J. 2018 1° maggio; 39(17): 1546–1554.

Publicato online l'11 gennaio 2018 doi: 10.1093/eurheartj/ehx720 [34]

Quando si parla di alta quota i concetti di acclimatazione e adattamento sono fondamentali. L'Acclimatazione è il processo mediante il quale il corpo si autoregola alla minore disponibilità di Ossigeno. È lento (giorni o settimane) e perdura per tutto il soggiorno in quota. L'Adattamento comprende le modificazioni acute che si verificano da poche ore a 7-10 giorni. L'organismo risponde alla diminuzione della disponibilità di Ossigeno con alcune modificazioni della propria funzionalità, per garantire sempre la stessa quantità di ossigeno alle cellule. Tali modificazioni sono (Fig7, Tab2):

- Aumento della ventilazione polmonare (frequenza e ampiezza degli atti respiratori);
- Aumento della frequenza e portata cardiaca; (Tachicardia-Possibile lieve incremento dei valori pressori)
- Aumento delle Catecolamine e del Cortisolo (ormoni dello stress).

Se la permanenza in alta quota si prolunga, all'Adattamento subentra l'Acclimatazione, con conseguente incremento della secrezione di Eritropoietina, un ormone che stimola la produzione di globuli rossi, aumentando così la capacità di trasportare ossigeno alle cellule. [30] I livelli di EPO (eritropoietina) in ipossia sono significativamente aumentati a 3000m dopo 114 minuti e a 4000m dopo 84 minuti.

I valori medi passano da 16.0 a 22.5 mU/ml (3,000 m) e da 16.7 a 28.0 mU/ml (4,000 m). Al termine dello stimolo ipossico i livelli di EPO continuano a salire per circa 1.5 h e 3 h e poi si riducono con un un'emivita media di circa 5.2 h.

L'esposizione all'ipossia provoca anche Pressione nell'arteria polmonare (PAP), alterazioni nell'equilibrio idrico salino dell'organismo. [31,33]

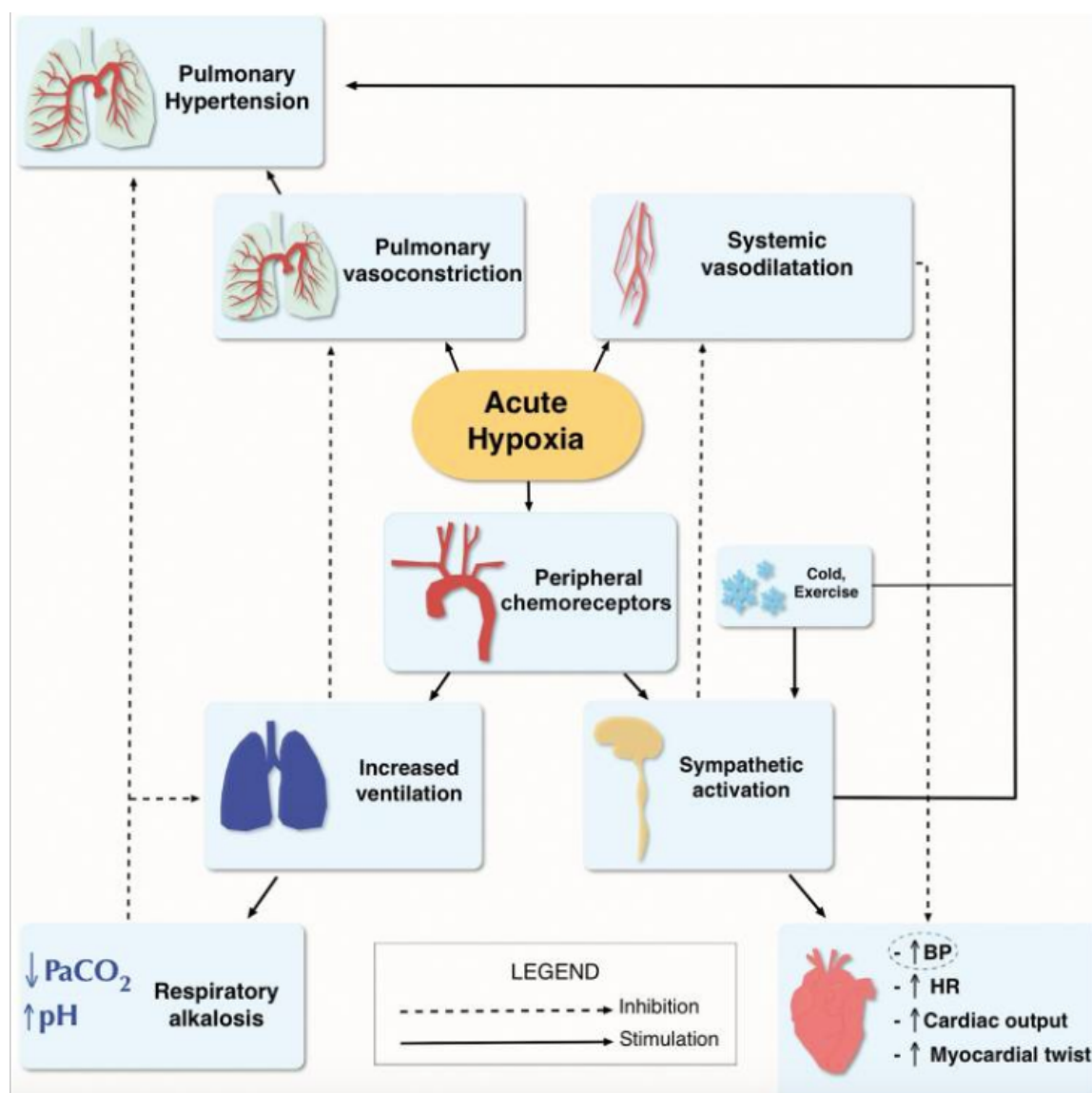


Figura 7. Risposta dell'organismo all'ipossia, Eur Heart J. 2018 May 1; 39(17): 1546–1554. Published online 2018 Jan 11. doi: 10.1093/eurheartj/ehx720. [34]

	Risposta all'alta altitudine		
Parametri	Tempo dall'esposizione ad alta quota		
	<12h	12-48 h	>48 h
HR	↑	↑	↑/=
SBP	=/ ↓	↑	↑
LVSV	↑	↓	↓
PAPs	↑	↑↑	↑↑
Ve	↑	↑	↑↑
LV mass	N/A	N/A	↓

Tabella 2. **Risposta all'alta altitudine.** (PAPs: Pressione arteriosa polmonare, HR: Frequenza cardiaca, SBP: Pressione arteriosa sistolica, LVSV: Funzione sistolica e diastolica di ventricolo sx e ventricolo dx, Ve: Ventilazione, LV mass: Funzione massima ventricolo sx.) [34]

Vi è anche un effetto sui muscoli scheletrici, per quanto riguarda l'esposizione intervallata avremo:

elevati livelli di GLUT-4 dopo 6 settimane → uptake di glucosio

Neo angiogenesi → nuova capillarizzazione → flusso di sangue in periferia ↑

Densità dei mitocondri ↑

Concentrazione enzimi ossidativi ↑

Mentre l'esposizione continua ha invece effetti dannosi con atrofia delle fibre muscolari.

Quindi svolgendo sedute di allenamento in ipossia consentendo poi il recupero in normossia si potrebbero avere adattamenti favorevoli a livello muscolare senza incorrere nelle conseguenze negative dell'esposizione cronica. [33]

Quando soggetti abitualmente residenti a livello del mare salgono > 2500-3000m possono andare incontro al mal di montagna acuto (AMS) poiché si trovano in un ambiente con meno ossigeno. In genere è dovuta ad una esposizione troppo rapida alla quota e raramente insorge < 2000m.

L'AMS può essere lieve con Cefalea, fatica intensa, senso di stordimento o di "testa vuota", inappetenza, nausea, insonnia, vertigini. Oppure grave con Edema Polmonare (HAPE) Edema Cerebrale (HACE).

I sintomi si sviluppano tipicamente tra 6-10 ore dall'arrivo ma talvolta compaiono anche dopo solo 1 ora.

Detto questo, è ovvio che la frase "vado ad ossigenarmi in montagna " è solo un luogo comune e non è conforme alla verità scientifica. In montagna, infatti, c'è meno ossigeno che in pianura e, anche con meno inquinamento, è comunque un elemento benefico per l'organismo. Tuttavia, potrebbe esserci una migliore ossigenazione al ritorno in pianura, poiché la riduzione dell'ossigeno ad alta quota porta ad un aumento dei globuli rossi

Un semplice metodo soggettivo che può essere utilizzato per determinare l'intensità cardio-respiratoria dell'esercizio è il "talk test".

Implica il mantenimento di un ritmo che consenta la conversazione: l'intensità appropriata per il miglioramento della capacità di resistenza è considerata quella alla quale è appena possibile parlare.

Gli studi hanno dimostrato una forte correlazione tra questo test, il consumo massimo di ossigeno e la frequenza cardiaca massima.

Al di sopra di questo, l'intensità dell'esercizio supererà la soglia anaerobica.

Come metterlo in pratica? Si consiglia di provare a parlare o contare ad alta voce ogni 15 minuti [33]

Sempre sull' European Heart Journal (2018), l'European Society of Cardiology ha pubblicato delle raccomandazioni cliniche per l'esposizione ad alta quota di individui con condizioni cardiovascolari preesistenti inserendo un paragrafo apposito per le malattie cardiache congenite nella quale spiegano che gli adulti con CHD dovrebbero essere stratificati in base a condizioni emodinamiche e fisiopatologiche specifiche per valutare la loro idoneità all'esposizione all'HA.

I pazienti con concomitante ipertensione polmonare devono prestare attenzione quando si recano in HA. Infatti, il verificarsi di un'elevata pressione polmonare dovuta a una condizione clinica preesistente peggiora gli effetti dell'esposizione all'HA. Ciò è esemplificato dal fatto che la chirurgia correttiva per i pazienti Fontan, nei quali è essenziale mantenere una bassa resistenza polmonare, ha un esito peggiore se eseguita a HA, che a livello del mare.

D'altra parte, dopo il successo della correzione chirurgica, l'esposizione a breve termine all'HA (a 3454 m) non ha avuto alcun impatto negativo sul flusso sanguigno polmonare e sulla capacità di esercizio rispetto ai controlli ed è stata clinicamente ben tollerata.

È probabile che i pazienti con condizioni cardiache cianotiche e shunt destro-sinistro sviluppino un'ipossiemia più grave rispetto agli individui sani poiché l'aumento della resistenza vascolare polmonare all'HA può peggiorare lo shunt destro-sinistro. Tuttavia, il ridotto contenuto di O₂ nel sangue non è di per sé pericoloso, poiché la gittata cardiaca e l'ematocrito aumentano sufficientemente per mantenere un adeguato rilascio sistemico di O₂.

Vari studi condotti in laboratorio e durante l'esposizione a breve termine all'ipossia ipobarica in quota suggeriscono che alcuni di questi pazienti sono in grado di mantenere l'erogazione di O₂ anche con riduzioni della pO₂ inspirata, aumentando la loro gittata cardiaca insieme al loro ematocrito già più elevato associato a le loro anomalie cardiache congenite. [34]

3.MATERIALI E METODI

3.1– Ricerca della letteratura

La ricerca metodologica è stata svolta con il materiale bibliografico esistente e pubblicato tramite l'utilizzo di PUBmed e di "altre fonti", come articoli forniti da professori, trovando articoli dal 1952 al 2023. La stringa di parole chiave che sono state utilizzate nella ricerca è: "cardiopatie cardiache congenite", "difetti cardiaci congeniti", "alta quota", "esercizio", successivamente sono stati aggiunti i termini "Forame ovale pervio", "Fontan". Ulteriori manoscritti sono stati sottoposti a uno screening ogni qualvolta è stato possibile osservare un "match" positivo.

3.2– Criteri di inclusione ed esclusione

Gli studi che si è voluto prendere in considerazione dovevano concentrarsi sulla risposta all'esercizio in pazienti con cardiopatie congenite in alta quota, sia con test "su campo" sia ad altitudine simulata. Inoltre ho incluso studi che avessero svolto almeno un test da sforzo cardiopolmonare e che prendessero in analisi soggetti non residenti ad altitudini elevate.

Ho escluso tutti quegli studi che studiavano la prevalenza di CHD in abitanti ad alta quota, o articoli che analizzassero geni specifici delle patologie o di tecniche di screening medico. Non ho preso in considerazione anche tutti quelli che riguardavano solo gli effetti e le raccomandazioni dei voli aerei sulle persone affette da cardiopatia congenita. Ho escluso anche report di casi (*Case report*).

3.3– Estrazione dati e sintesi

Sono stati esaminati in modo indipendente tutti gli abstract degli articoli forniti dalle varie ricerche. I manoscritti completi degli articoli inclusi, sono stati letti completamente e analizzati nel dettaglio per determinare se questi rispondevano ai criteri di ammissibilità che avevo deciso di inserire.

Dalla prima ricerca, gli articoli che potevano risultare interessanti sono stati raccolti in una tabella, che andava a raccogliere le caratteristiche principali dello studio, in primis il suo obiettivo/scopo, per poi andare a fare un riassunto di ciò che avevo trovato in letteratura e da altre fonti (Tab.3).

Questo ha poi portato a leggere i full-text e all'analisi dettagliata degli stessi per poi arrivare agli articoli che interessavano nello specifico la ricerca.

Tabella 3. Riassunto stringhe.

	N. articoli trovati	Articoli full text letti	Articoli eleggibili
CHD&HA	55	6	3
CHD/EX/HA	7 (5 già trovati)	1	0
CHD/ Mountain/ Ex	4 (1 già trovato)	1	0
Altre fonti	9	8	2
PFO/HA/EX	13	3(1 già trovato)	1
PFO/HA	52	6	0

4.RISULTATI

4.1– Descrizione degli studi

Il numero totale degli studi presi in esame tramite la ricerca è di 139. Per prima cosa sono stati rimossi i duplicati riscontrati nei risultati dei vari database e il numero a 134 a questi poi è seguita la lettura degli abstract che mi ha permesso di escluderne 109.

Dei rimanenti 25 articoli è seguita la lettura dei full text dove applicando i criteri di inclusione ed esclusione prefissati, solo 6 articolo sono stati ritenuti idonei per questa Narrative review. (Fig.8)

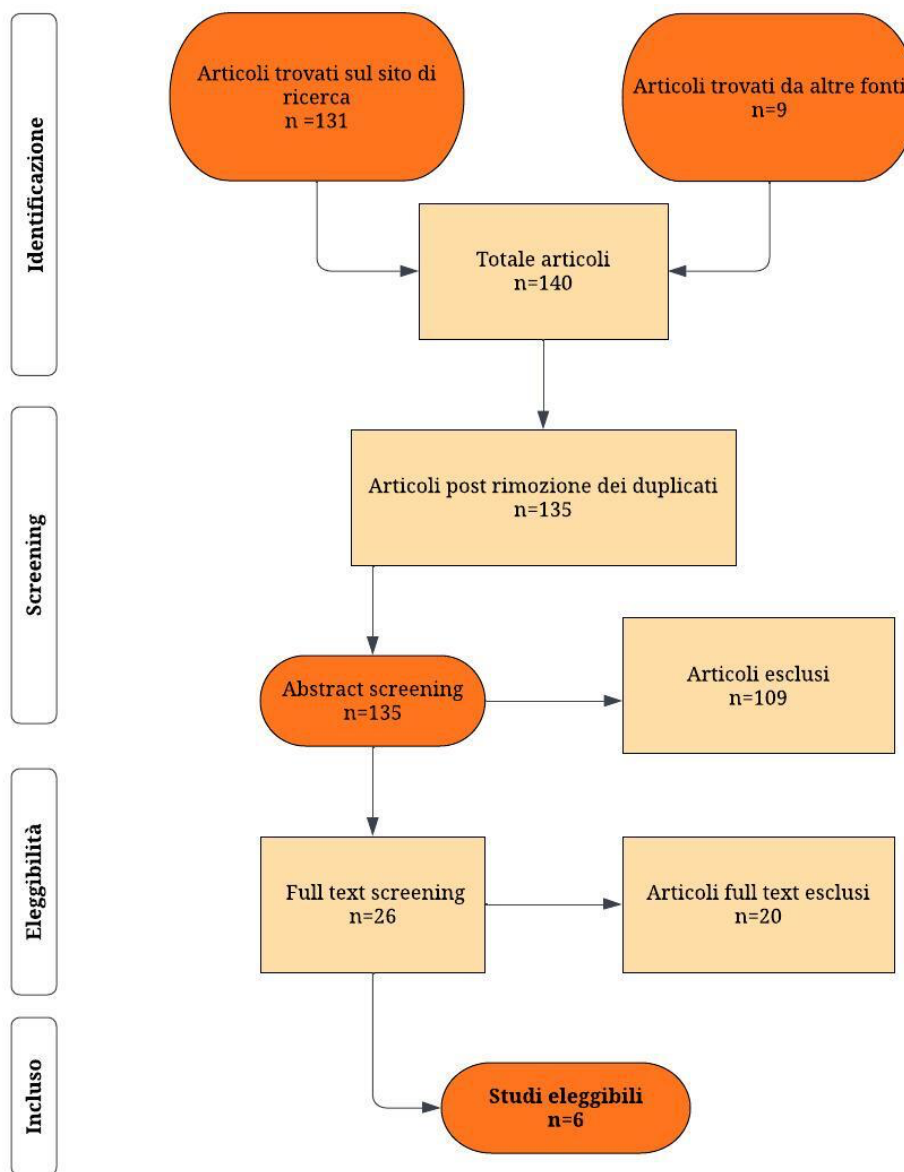


Figura 8. Flow chart

Nella tabella 4 si riassumono i risultati dei sei studi inclusi in questa revisione, tutti pubblicati relativamente recentemente eccetto uno del 1999.

Gli articoli hanno valutato attraverso la somministrazione di un test cardiopolmonare la “sicurezza”, attraverso diversi parametri, sull’esposizione all’alta quota per soggetti con cardiopatie congenite svolgendo il test in normossia e ipossia, tranne in un caso dove è stato svolto solo in condizioni ipossiche, nella maggior parte l’altitudine era simulata.

In tutte le indagini eccetto uno vi erano gruppi di controllo.

5 studi su 6 riguardavano pazienti con circolazione Fontan e soltanto uno prendeva in esame pazienti con forame ovale pervio. L’età delle persone che hanno preso parte ai vari studi variava dagli 8 ai 40 anni.

In tutti gli studi, il test cardiopolmonare è stato somministrato a un’altitudine di almeno 2500 metri sopra il livello del mare e ha incluso protocolli a rampa, James modificato fino ad esaurimento.

I risultati indicano che il test è stato ben tollerato dai pazienti con cardiopatie congenite esposti all’alta quota. In particolare, nessuno dei soggetti ha sviluppato sintomi di insufficienza cardiaca o respiratoria durante il test e nessuno di essi ha avuto bisogno di interventi medici di emergenza. Solo nel caso con i soggetti con forame ovale pervio hanno sviluppato AMS. Inoltre, i dati hanno indicato che i pazienti hanno completato i test con successo e che i risultati del test hanno fornito informazioni utili sulla funzione cardiaca e polmonare.

In tutti gli articoli è stata riscontrata una ridotta capacità di esercizio nei pazienti con CHD, esposti all’alta quota, ma che tutto sommato la stessa riduzione si verificava nel gruppo di controllo sano e che l’esposizione all’ipossia a breve termine è possibile.

Tuttavia, degli studi hanno segnalato alcune limitazioni, come la piccola dimensione del campione e il fatto che i pazienti erano stati selezionati in base a criteri specifici come per esempio quando mostravano un buono stato di salute attuale (classe NYHA I o II) e la capacità mentale e fisica di assolvere una cicloergometria in posizione seduta, il che potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati.

Ulteriori ricerche su campioni più ampi e con una maggiore diversità di pazienti potrebbero essere utili per confermare questi risultati e valutare eventuali limitazioni.

In generale, questi risultati indicano che i pazienti con cardiopatia congenita esposti all’alta quota possono tollerare bene l’esercizio, ma potrebbero essere necessarie precauzioni aggiuntive in alcuni casi e sottolineano l’importanza di un controllo preliminare.

Tabella 4. Risultati

Autori	Titolo articolo	Scopo	Partecipanti	Test	Concetti emersi
Staempfli R., Schmid J-P., Schenker S., et al. (2016)	Cardiopulmonary adaptation to short-term high altitude exposure in adult Fontan patients	Analizzare gli effetti diretti dell'esposizione ad alta quota a breve termine sul flusso sanguigno polmonare (PBF) e sulla capacità di esercizio nei pazienti Fontan	16 pazienti Fontan + 14 Soggetti di controllo (totale 30) Età media: 28±7 anni	Test da sforzo cardiopolmonare con protocollo a rampa a bassa quota (540m) e alta quota (3454m) entro 12 settimane	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nei pazienti Fontan vi era una ↓ del VO₂max ad HA rispetto a LH ➤ La ↓ della capacità di esercizio era meno marcata nei pz Fontan rispetto ai controlli ➤ L'esposizione ad HA a breve termine non ha un impatto negativo sulla PBF e sulla capacità di esercizio nei pz Fontan
Takken T., Evertse A., de Waard F., et al. (2019)	Exercise responses in children and adults with a Fontan circulation at simulated altitude	Studiare le risposte emodinamiche e polmonare dell'esposizione acuta ad alta quota (2500m) a riposo e durante l'esercizio fisico massimale	21 Pazienti Fontan + 21 Soggetti di controllo (totale 42) Età media: tra gli 8 e i 40 anni	Test da sforzo cardiopolmonare con protocollo a rampa a livello del mare (6m) e alta quota simulata (2500m)(tenda ipossica)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Le risposte polmonari ed emodinamiche dell'esposizione all'HA sono ~ tra i pz Fontan e i controlli sani ➤ È stata riscontrata una tendenza all' ↑ della GC nei pz Fontan ad HA rispetto ai controlli sani ➤ Vi è stato un ↓ significativo della capacità di picco di esercizio sia nei pz Fontan (7,8%) sia nei controlli sani (7,1%) ad HA simulata rispetto al SL
Garcia Jorge A., Mcminn, Susan B., et.al. (1999)	"The role of the right ventricle during hypobaric hypoxic exercise: insights from patients after the Fontan operation"	Esaminare l'importanza del ventricolo destro per il trasporto massimo di O ₂ sistemico durante l'esercizio fisico ad alta quota in pazienti dopo l'operazione di Fontan	11 Pazienti Fontan Età media: tra gli 8 e i 24 anni	Test di esercizio graduato massimale con protocollo James modificato a livello del mare e ad una altitudine simulata (3048m) in una camera ipobarica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ In un ambiente ipossico ad HA simulata l'esercizio sub-max è stato ben tollerato in pz senza RV ➤ La funzione contrattile non era necessaria per aumentare la GC in risposta all' ↑ della domanda metabolica ➤ Il picco di esercizio in quota era associato a una ↓ della GC, secondaria a una significativa ↓ della GS
Jonathan E. Elliott, Steven S. Laurie, et. al. (2015)	AltitudeOmics: Impaired pulmonary gas exchange efficiency and blunted ventilatory acclimatization in humans with patent foramen ovale after 16 days at 5260m	Indagare l'efficienza dello scambio di gas polmonare a riposo e durante l'esercizio in soggetti con e senza PFO dopo l'acclimatazione a ipossia ipobarica	10 Soggetti sani + 11 Pazienti con Forame ovale pervio (totale 21) Età media: ND	Test di esercizio al cicloergometro al più alto iso-carico di lavoro raggiunto a livello del mare, dopo il trasporto acuto a 5.260 m e di nuovo a 5, 260 m dopo 16 giorni di acclimatazione in quota	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Post salita acuta le risposte cardiopolmonari e respiratorie tra PFO- e PFO+ a riposo e durante l'esercizio erano ~ ➤ A-aDO₂ è aumentata di due volte in entrambi i gruppi ➤ Tutti i PFO+ hanno sviluppato AMS ➤ Spo₂ era più ↓ nei soggetti con PFO+
Nicole Müller, Ulrike Herberg, et. al. (2022)	Adequate exercise response at artificial altitude in Fontan patients	Studiare gli effetti dell'ipossia normobarica simulando 2.500 m sopra il livello del mare sui parametri cardiopolmonari e metabolici e il beneficio dell'attività fisica quotidiana (PA) sulla capacità di esercizio ipossico	21 Pazienti Fontan + 20 Soggetti di controllo (totale 41) Età media: tra i 14 e i 31 anni	Test da sforzo cardiopolmonare su un cicloergometro in normossia e ipossia (2500m) fino all'esaurimento soggettivo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'esercizio era ben tollerato ➤ Ridotta capacità fisica per i pz Fontan ma ~ al gruppo di controllo ➤ Sembra non esserci rischio per carichi di lavoro di 2w/kg
Julian A. Härtel, et.al. (2019)	Altered Hemorheology in Fontan Patients in Normoxia and After Acute Hypoxic Exercise	Rilevare differenze generali nell'ematologia nella normossia, nonché possibili risposte emoreologiche alterate all'esposizione all'ipossia e all'esercizio ipossico tra pazienti Fontan e controlli sani	26 Pazienti Fontan + 20 Soggetti di controllo (totale 46) Età media: tra i 10 e i 34 anni	Test da sforzo acuto (AET) su un cicloergometro in condizioni ipossiche. I campioni di sangue sono stati prelevati a riposo in normossia (T0), a riposo in ipossia (T1), dopo il massimo esaurimento in ipossia (T2) e dopo 50 minuti di recupero in normossia (T3)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'esercizio era ben tollerato ma altera l'aggregazione ➤ Prendere in considerazione un'idratazione regolare durante l'esercizio per evitare un ↑ della viscosità del sangue ➤ L'esposizione all'ipossia a breve termine è possibile

5.DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione narrativa è quello di riassumere e analizzare la letteratura esistente riguardo gli effetti dell'esposizione all'alta quota in soggetti con cardiopatie congenite attraverso la tolleranza all'esercizio ed è importante notare che l'esposizione all'alta quota può rappresentare una sfida per le persone con alcune forme di CHD, poiché la riduzione dell'ossigeno disponibile a quote più elevate può mettere l'apparato cardiopolmonare sotto maggiore stress.

Nonostante le preoccupazioni teoriche, lo studio di Staempfli et. al. ha dimostrato che l'esposizione a breve termine all'alta quota non ha avuto un impatto negativo sul flusso sanguigno polmonare e sulla capacità di esercizio di questi pazienti ed è stata clinicamente ben tollerata.

I pazienti Fontan non devono essere scoraggiati dall'esposizione di breve durata all'alta quota, sia per attività sportive che per altre attività ricreative, compresi i viaggi in aereo in cabine pressurizzate. La consulenza individuale di questi pazienti riguardo all'esposizione all'altitudine è ancora importante. Non viene sconsigliato al paziente Fontan stabile di trascorrere un periodo di tempo a media/alta quota (<3500m) se limitato a 6-8h al giorno. [35]

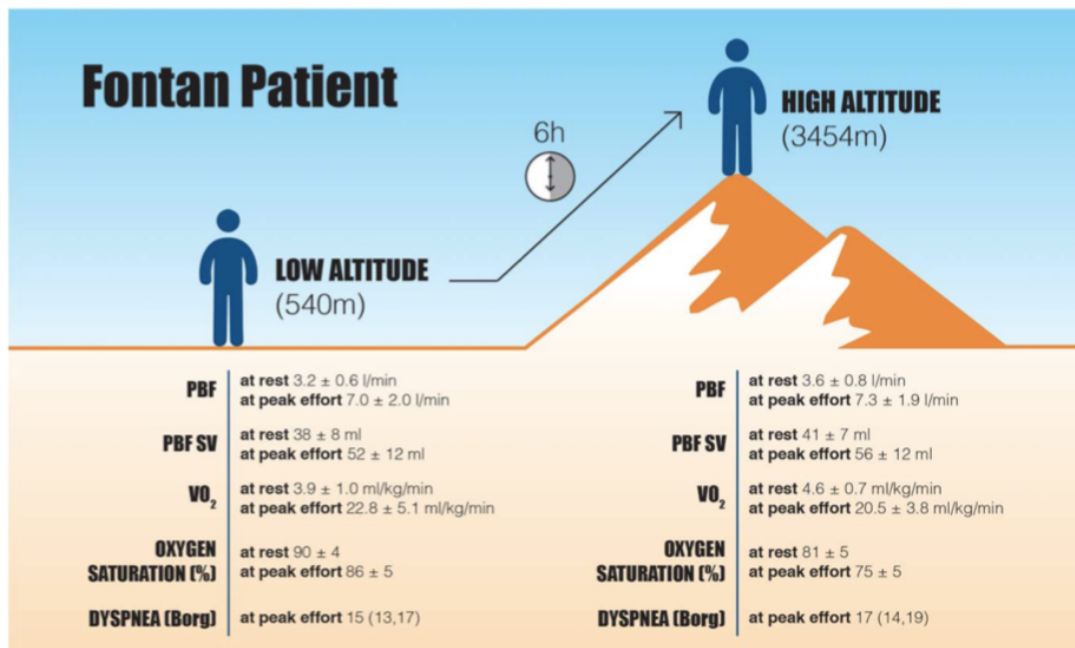


Figura 9. L'effetto di 6 ore di esposizione ad alta quota sui pazienti Fontan non ha mostrato alcun impatto negativo sul flusso sanguigno polmonare, sulla capacità di esercizio e sui sintomi clinici. I valori sono medie \pm SD o mediana e intervallo interquartile. PBF, flusso sanguigno polmonare; PBF SV, volume sistolico del flusso sanguigno polmonare; VO₂, consumo di ossigeno. [36]

Osservando lo studio di Takken et. al. l'esposizione acuta all'alta quota ha avuto un effetto negativo sulla capacità di esercizio e l'impatto sulle risposte polmonari ed emodinamiche dall'esposizione è stato paragonabile tra i pazienti Fontan e i controlli sani. Tuttavia, hanno consigliato ai pazienti con circolazione Fontan di sottoporsi a delle prove cliniche su ipossia prima di recarsi ad alta quota. [32,37]

È stato dimostrato inoltre che l'esposizione all'ipossia e l'esercizio ad alta quota abbiano avuto un impatto simile sull'ematologia nei pazienti Fontan e nei controlli sani e sia stato clinicamente ben tollerato. Ma l'equilibrio aggregazione-disaggregazione era significativamente aumentato nei Fontan. Pertanto, i pazienti dovrebbero prendere in considerazione un'idratazione regolare durante il training in montagna per evitare un aumento della viscosità del sangue e quindi migliorare la microcircolazione/fluidità. [38]

Il breve esercizio ipossico massimale ad altitudini di 2.500 m slm sembra quindi essere ben tollerato dai pazienti Fontan e i controlli abbinati. Questo è sottolineato dal fatto che la vasoconstrizione polmonare ipossica (PVC) con conseguente aumento della PVR, che avrebbe dovuto portare a un precarico ridotto e a una compromissione sproporzionata della capacità fisica, non è stata osservata.

Inoltre, nello studio di Muller et.al., hanno potuto dimostrare che la frequenza di MVPA durante le attività della vita quotidiana ha un impatto positivo sulla tolleranza all'esercizio ipossico nei pazienti Fontan.

Al termine di questo studio hanno potuto affermare che l'ipossia normobarica combinata con l'esercizio a breve termine è ben tollerata dai pazienti Fontan "sani". Sebbene l'esercizio di picco sia diminuito, le condizioni di altitudine hanno un impatto simile sulla capacità fisica rispetto ai controlli. Importanti parametri come VO_2 , HR, SV o Qc (gittata cardiaca) indicano uno sviluppo paragonabile in entrambi i gruppi fino a carichi di lavoro di 2,0 W/kg e di conseguenza non è stato possibile dimostrare ragioni per le limitazioni all'esercizio per i parametri cardiopolmonari. Medici e genitori dovrebbero quindi promuovere la PA poiché livelli più elevati di MVPA anche durante la vita quotidiana potrebbero essere importanti per mantenere e migliorare la capacità fisica anche per l'esercizio in quota, la qualità della vita e ciò dovrebbe essere considerato, soprattutto quando si tratta di soggiorni attivi in montagna. [39]

In un articolo un po' datato di Garcia et.al. dove l'obiettivo principale era quello di esaminare l'importanza del ventricolo destro per il trasporto massimo di ossigeno sistemico durante l'esercizio fisico ad alta quota, studiando i pazienti dopo l'operazione di Fontan, è stato visto che nonostante un ambiente ipossico in quota, anche in questo caso l'esercizio sub massimale è stato ben tollerato acutamente in questi pazienti senza una camera di pompaggio sub polmonare, poiché la funzione contrattile del ventricolo destro non è necessaria per aumentare la gittata cardiaca in modo adeguato all'assorbimento di ossigeno. [40]

L'analisi fino a qui svolta permette anche di affermare che la frequenza cardiaca sia un fattore fondamentale da considerare quando si parla di attività fisica con persone che hanno delle patologie cardiache congenite, infatti Di Maria e colleghi hanno notato un'associazione tra il VO_2 peak e la FC di picco e la risposta alla FC, a sostegno dell'idea che i pazienti con fisiologia Fontan abbiano una capacità limitata di aumentare il volume sistolico (SV) e si affidino in larga misura alla FC per aumentare la gittata cardiaca durante l'esercizio. [41] A tal proposito in un case report hanno presentato i parametri di resistenza e un programma personalizzato di riabilitazione cardiaca completa prima di una scalata in montagna di un paziente di 27 anni con un difetto del setto ventricolare (VSD) non corretto.

Il paziente è stato sottoposto a un programma completo di CCR-GUCH, ovvero un programma cardiaco di resistenza, con attivazione dei muscoli respiratori ed elementi di allenamento della forza per la durata di tre settimane. La zona di allenamento della frequenza cardiaca è stata mantenuta nell'intervallo 130-146 bpm, che in media corrisponde con le frequenze cardiache trovate negli studi inclusi. [32,35,38,39,40,46]

Inoltre hanno affermato che il controllo della respirazione in circostanze estreme, ha aiutato ad acquisire la capacità di compensazione respiratoria nell'aria rarefatta di montagna.

Hanno notato anche che durante i successivi test da sforzo (prima e dopo la scalata), si è verificata una diminuzione significativa della FC a riposo e massima, cambiamenti tipici dei pazienti sottoposti a un regolare allenamento di resistenza.

Infine hanno affermato che la capacità di avere un controllo autonomo degli indicatori cardiovascolari e polmonari, come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e i parametri respiratori, si è rivelata decisiva per la sicurezza del loro paziente, sebbene avesse comunque sviluppato AMS. [42]

Altri indici che sono stati presi in esame si possono trovare nello studio di Zhou et.al., dove hanno confrontato i dati emodinamici polmonari in correlazione con gli esiti post-operatori nei 3 centri di Denver, Edmonton e Toronto, USA, ad altitudini rispettivamente di 1604, 668 e 103 m, poiché i risultati dei pazienti con fisiologia del ventricolo singolo sottoposti a palliati cavopolmonari dipendono dalla resistenza vascolare polmonare (PVR) si è suggerito che siano influenzati negativamente dal vivere ad altitudini elevate.

Nei risultati sostenevano che non vi era alcuna correlazione significativa tra altitudine (compresa tra 1 e 2572 metri) e PVR, pressione arteriosa polmonare (PAP) o gradiente transpolmonare (TPG) prima del cateterismo pre-BCPA e pre-Fontan.

I pazienti dei 3 centri di Denver, Edmonton e Toronto hanno avuto esiti simili dopo il BCPA e la procedura di Fontan. I fattori di rischio per il fallimento della palliazione in tutti i pazienti identificati nello studio includevano PVR, PAP, TPG più elevati e la presenza di un ventricolo destro sistemico, ma non l'altitudine. [43]

Secondo la letteratura scientifica esistente il pernottamento prolungato a quote elevate non risulta favorevole ai pazienti con CHD sottoposti a un'operazione di Fontan poiché l'innalzamento della pressione venosa centrale può predisporre allo sviluppo di un'enteropatia da perdita di proteine. È stato ipotizzato che la vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossipemia e l'innalzamento della pressione venosa centrale siano il meccanismo più probabile alla base di questa fisiologia, pertanto i pazienti con resistenza arteriolare polmonare borderline o elevata risultano maggiormente predisposti a sviluppare questa complicanza. [44] Un'ulteriore riduzione della capacità di esercizio si osserva nei pazienti Fontan che vivono ad altitudini più elevate. Per ogni 305 metri di aumento di dislivello, c'è una diminuzione significativa della gittata sistolica con conseguente diminuzione del consumo massimo di ossigeno.

A Denver, negli Stati Uniti, e in altri centri situati ben al di sopra del livello del mare, i pazienti sono avvertiti degli effetti dannosi dell'altitudine sulla funzione di Fontan e sono incoraggiati a evitare di viaggiare nelle aree circostanti di maggiore altitudine. Di fronte al deterioramento clinico, è stato consigliato alle famiglie di prendere in considerazione il trasferimento in una città a livello del mare. [45]

Nello studio di Elliott e colleghi hanno indagato anche sugli effetti dell'acclimatazione in pazienti con PFO notando che l'efficienza degli scambi gassosi polmonari (A-aDO₂) non diminuiva né a riposo né durante l'esercizio dopo 16 giorni ad alta quota.

Inoltre i soggetti non hanno sviluppato AMS ma VE, PaO₂ e SaO₂ erano inferiori rispetto al gruppo di controllo sano, notando anche che nei PFO vi era un aumento della PcO₂ arteriosa ma una diminuzione di PO₂ e di saturazione a riposo. [46]

In aggiunta hanno ricercato un PFO, tramite ecocardiografia trans-esofagea, in abitanti sani di HA e in pazienti con mal di montagna cronico a 3.600 m di altitudine e ne hanno studiato gli effetti (ecocardiografia transtoracica) sulla funzione del ventricolo destro (RV), sulla pressione dell'arteria polmonare e sulle resistenze vascolari a riposo e durante un lieve esercizio fisico (50 W), un intervento progettato per aumentare ulteriormente la pressione dell'arteria polmonare.

Hanno visto che la prevalenza del PFO era simile a quella riportata nelle popolazioni a bassa quota e non era diversa nei partecipanti con e senza mal di montagna cronico. La sua presenza era associata all'allargamento del RV a riposo e a un aumento esagerato del gradiente pressorio tra ventricolo destro e atrio destro e a un aumento smorzato della variazione dell'area frazionale del ventricolo destro durante l'esercizio fisico lieve.

Questi risultati dimostrano che sebbene la prevalenza del PFO non sia aumentata negli abitanti di HA, la sua presenza sembra facilitare la vasocostrizione polmonare e la disfunzione del RV durante uno sforzo fisico lieve frequentemente associato all'attività quotidiana. [47] Viene affermato anche che il forame ovale pervio è 4 volte più frequente negli alpinisti sensibili all'HAPE rispetto a quelli resistenti all'HAPE. Un PFO di grandi dimensioni contribuisce a un'ipossiemia arteriosa esagerata e facilita l'HAPE. [48]

In una "lettera all'editore" dicono che per minimizzare il rischio, gli alpinisti con PFO che decidono di recarsi ad alta quota dovrebbero assumere aspirina e fare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione durante l'ascesa [49] e che gli escursionisti con un PFO hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare AMS rispetto agli escursionisti senza PFO. I medici dovrebbero considerare il PFO un fattore di rischio nei pazienti che intendono fare escursioni in alta quota. [50]

Nello studio di Davis et.al. hanno evidenziato che i soggetti con PFO hanno attenuato le risposte ventilatorie a ipercapnia acuta, ma non ipossia acuta. Nello specifico, hanno dimostrato che i soggetti con PFO hanno una risposta ventilatoria attenuata durante l'esposizione acuta a ipercapnia normossica, ma non iperossica ipercapnia. Inoltre, hanno dimostrato che non ci sono differenze nelle risposte ventilatorie tra soggetti PFO e PFO- durante l'esposizione acuta a ipossia isocapnica.

Mentre le ragioni per cui i soggetti con PFO hanno attenuato le risposte ventilatorie devono ancora essere pienamente chiarite, sembra che vi sia una componente perifericamente mediata, probabilmente causata da ridotta sensibilità del corpo carotideo alla CO₂. [51]

Per i pazienti con fisiologia bidirezionale di Glenn (BDG) è presente uno studio che ha indagato l'effetto dell'esposizione ad alta quota sull'emodinamica e sulla funzione ventricolare poiché la notevole miscelazione del sangue limita ulteriormente la capacità del singolo ventricolo funzionante di pompare abbastanza sangue ossigenato al sistema circolatorio, questa condizione è esacerbata in condizioni gravi come l'attività fisica o l'alta quota.

I risultati hanno mostrato un cambiamento significativo nella funzione ventricolare e nei parametri di ossigenazione in tutti i pazienti con incrementi PVR-HR ed è stato anche dimostrato che i pazienti con PVR relativamente più basso avevano CI (indice cardiaco), Qp/Qs (flusso polmonare) ed EDV (volume telediastolico) significativamente più alti rispetto al gruppo con PVR più alto a tutti gli incrementi di PVR.

Ciò suggerisce che può essere dannoso spostare i pazienti con BDG ad altitudini più elevate. [52]

5.1– Limiti e prospettive future

La maggior parte degli studi sulla sicurezza dell'alta quota per i pazienti con cardiopatie congenite ha coinvolto un numero relativamente ridotto di partecipanti. Studi con una maggior partecipazione di soggetti potrebbero fornire una miglior comprensione degli effetti dell'alta quota su questa popolazione.

Gli articoli esaminati in questa rassegna narrativa sono stati condotti in diverse località ad alta quota, con diverse altitudini e diversi tempi di esposizione, prendendo in analisi parametri variegati. Ciò rende difficile trarre conclusioni definitive sui rischi.

Servirebbero ulteriori studi per esplorare gli effetti dell'esposizione all'alta quota su pazienti con diverse forme di cardiopatie congenite: la maggior parte degli studi esaminati in questa rassegna si è concentrata su pazienti con PFO o Fontan.

Analisi future potrebbero esaminare gli effetti dell'alta quota su pazienti con altre forme di cardiopatie congenite, come la trasposizione delle grandi arterie o la sindrome di Eisenmenger.

Potrebbe essere utile anche valutare la sicurezza dell'alta quota a lungo termine per i pazienti con cardiopatie congenite: la maggior parte delle pubblicazioni esaminate si è concentrata sull'impatto a breve termine dell'esposizione all'alta quota e sarebbe anche utile arrivare ad avere dei parametri in cui questi soggetti possano sentirsi “sicuri” quando si espongono a questo tipo di attività.

6.CONCLUSIONI

In conclusione, l'esposizione all'alta quota per i soggetti con cardiopatie congenite è un argomento di crescente interesse per la comunità medica e gli appassionati di attività all'aperto. Sebbene l'ipossia possa avere un impatto significativo sulle risposte fisiologiche del corpo umano, la letteratura scientifica suggerisce che l'esposizione acuta all'alta quota può essere sicura per i soggetti con CHD. In particolare, i pazienti sottoposti alla procedura Fontan, che rischiano di sviluppare complicanze cardiache, possono beneficiare dell'attività fisica a media quota (limitato sotto i 2500m per 6-8h al giorno), e ciò può essere una valida opzione per migliorare la loro qualità della vita.

È importante sottolineare che l'attività fisica ad alta quota può presentare alcuni rischi, e quindi dovrebbe essere sempre eseguita sotto la supervisione di un medico specialista. Inoltre, il livello di attività fisica dovrebbe essere adattato alle capacità individuali del paziente.

Pertanto, l'esposizione alla media/alta quota potrebbe rappresentare un'opzione interessante per migliorare la qualità della vita di questi soggetti. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio gli effetti dell'esposizione all'alta quota sui pazienti con cardiopatie congenite e per identificare eventuali limitazioni o controindicazioni specifiche.

Gianni Zobbi in “*Una montagna di salute*” scrisse:” Vero concetto in fondo di riabilitazione cardiologica : non solo recupero fisico, ma anche psicologico, in equilibrio dinamico con l’ambiente in cui si vive.” [31]

7.BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Bibliografia

- [1] Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jul;72(3):857-60. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6. PMID: 25638345.
- [2] Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, Otaño L. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2020 Apr;118(2): e149-e161. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e149. PMID: 32199055.
- [3] Pinsky WW, Arciniegas E. Tetralogy of Fallot. *Pediatr Clin North Am*. 1990 Feb;37(1):179-92. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36839-0. PMID: 1689816.
- [4] Forman J, Beech R, Slugantz L, Donnellan A. A Review of Tetralogy of Fallot and Postoperative Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Sep;31(3):315-328. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.003. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31351553.
- [5] Allemann Y, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Duplain H, Egli M, Cook S, Scherrer U, Seiler C. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2954-8. doi: 10.1001/jama.296.24.2954. PMID: 17190896.
- [6] Homma S, Messé SR, Rundek T, Sun YP, Franke J, Davidson K, Sievert H, Sacco RL, Di Tullio MR. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 21; 2:15086. doi: 10.1038/nrdp.2015.86. PMID: 27188965.
- [7] Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, Haass M, Schraeder R, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(5):424-30. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.021. PMID: 15033255.
- [8] Debiec R, Sall H, Samani NJ, Bolger A. Genetic Insights into Bicuspid Aortic Valve Disease. *Cardiol Rev*. 2017 Jul/Aug;25(4):158-164. doi: 10.1097/CRD.000000000000147. PMID: 28574935.
- [9] Holst KA, Connolly HM, Dearani JA. Ebstein's Anomaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019 Apr-Jun;15(2):138-144. doi: 10.14797/mdcj-15-2-138. PMID: 31384377; PMCID: PMC6668741.
- [10] Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart*. 2020 Nov;106(21):1638-1645. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316665. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690623.
- [11] Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Oct 13; 3:27. doi: 10.1186/1750-1172-3-27. PMID: 18851735; PMCID: PMC2577629.

- [12] Uricchio N, Ghiselli S, Marianeschi SM. La trasposizione delle grandi arterie [Transposition of the great arteries]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2015 Feb;16(2):92-9. Italian. doi: 10.1714/1798.19582. PMID: 25805093.
- [13] Bradley EA, Zaidi AN. Atrial Septal Defect. *Cardiol Clin*. 2020 Aug;38(3):317-324. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.001. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32622487.
- [14] Mutluer FO, Çeliker A. General Concepts in Adult Congenital Heart Disease. *Balkan Med J*. 2018 Jan 20;35(1):18-29. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0910. PMID: 29400306; PMCID: PMC5820444.
- [15] Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. *Cardiol Clin*. 2013 Aug;31(3):417-30. doi: 10.1016/j.ccl.2013.05.006. PMID: 23931103.
- [16] Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic Coarctation. *Cardiol Clin*. 2020 Aug;38(3):337-351. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.003. Epub 2020 May 31. PMID: 32622489.
- [17] Jones MB. The Fontan Procedure for Single-Ventricle Physiology. *Crit Care Nurse*. 2018 Feb;38(1): e1-e10. doi: 10.4037/ccn2018994. PMID: 29437083.
- [18] Brida M, Diller GP. Impact of short-term high altitude exposure on exercise capacity and symptoms in Fontan patients. *Heart*. 2016 Aug 15;102(16):1255-6. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309903. Epub 2016 May 26. PMID: 27230020.
- [19] de Groot NMS, Bogers AJJC. Sviluppo di tachiaritmie tardive dopo la procedura di Fontan: il ruolo della terapia ablativa. *Scheda Elettrofisiolo Clin*. Giu 2017;9(2):273-284. doi: 10.1016/j.ccep.2017.02.009. Epub 2017 28 marzo. PMID: 28457241.
- [20] Vijayaraghavan R, Thay WY. Enteropatia da perdita proteica dopo procedura di Fontan. *Med J Malesia*. Giu 2018;73(3):175-176. PMID: 29962503.
- [21] Helmut Baumgartner, Julie De Backer, Sonya V Babu-Narayan, Werner Budts, Massimo Chessa, Gerhard-Paul Diller, Bernard lung, Jolanda Kluin, Irene M Lang, Folkert Meijboom, Philip Moons, Barbara JM Mulder, Erwin Oechslin, Jolien W Roos -Hesselink, Markus Schwerzmann, Lars Sondergaard, Katja Zeppenfeld, ESC Scientific Document Group, Linee guida ESC 2020 per la gestione delle cardiopatie congenite dell'adulto: la task force per la gestione delle cardiopatie congenite dell'adulto della Società europea di cardiologia (ESC). Approvato da: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD), *European Heart Journal*, Volume 42, Numero 6, 7 febbraio 2021, Pagine 563–645, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>

[22] Marzullo R, Balducci A, Cafiero G, Cifra B, Trocchio G, Varnier M, Colonna P. L'attività fisica nei soggetti con cardiopatia congenita in storia naturale ed operata. Task Force sull'attività fisica nel cardiopatico congenito della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite [Physical activity in patients with repaired and unrepaired congenital heart diseases. Task Force for exercise prescription in patients with congenital heart disease of the Italian Society of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Sep;22(9):756-766. Italian. doi: 10.1714/3660.36453. PMID: 34463685.

[23] Wang J, Liu B. Exercise and Congenital Heart Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1000:95-101. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8_7. PMID: 29098618.

[24] Li X, Chen N, Zhou X, Yang Y, Chen S, Song Y, Sun K, Du Q. Exercise Training in Adults With Congenital Heart Disease: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019 Sep;39(5):299-307. doi: 10.1097/HCR.0000000000000420. PMID: 31343584.

[25] Cordina RL, O'Meagher S, Karmali A, Rae CL, Liess C, Kemp GJ, Puranik R, Singh N, Celermajer DS. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):780-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.012. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23154055.

[26] Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Tegtbur U, Meyer GP, Hoy L, Schaefer A, Tallone EM, Tutarel O, Mertins R, Wilms LM, Anker SD, Bauersachs J, Roentgen P. Aerobic training in adults after atrial switch procedure for transposition of the great arteries improves exercise capacity without impairing systemic right ventricular function. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 5;170(1):24-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.009. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24207068.

[27] Tran DL, Maiorana A, Davis GM, Celermajer DS, d'Udekem Y, Cordina R. Test da sforzo e allenamento negli adulti con cardiopatia congenita: una prospettiva chirurgica. *Ann Thorac Surg*. 2021 ottobre;112(4):1045-1054. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.118. Epub 2020 4 dicembre. PMID: 33285131.

[28] Novaković M, Prokšelj K, Rajković U, Vižintin Cuderman T, Janša Trontelj K, Fras Z, Jug B. Exercise training in adults with repaired tetralogy of Fallot: A randomized controlled pilot study of continuous versus interval training. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 15;255:37-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.105. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29338917.

[29] Asagai S, Inai K, Shimada E, Harada G, Sugiyama H. Clinical Significance of Central Venous Pressure During Exercise After Fontan Procedure. *Pediatr Cardiol*. 2020 Feb;41(2):251-257. doi: 10.1007/s00246-019-02249-2. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712861.

[30] Neunhaeuserer D, Battista F, Mazzucato B, Vecchiato M, Meneguzzo G, Quinto G, Niebauer J, Gasperetti A, Vida V, Di Salvo G, Varnier M, Ermolao A. Exercise Capacity and Cardiorespiratory Fitness in Children with Congenital Heart Diseases: A Proposal for an Adapted NYHA Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 12;19(10):5907. doi: 10.3390/ijerph19105907. PMID: 35627448; PMCID: PMC9141857.

[31] Dr. ZOBBI G., 2021, “Una montagna di salute , in montagna con il cuore”, specialista in Cardiologia e Medicina dello Sport, Responsabile del Centro Provinciale di Medicina dello Sport e Prevenzione Cardiovascolare Azienda AUSL-IRCCS Reggio Emilia e Componente della Commissione Medica Regionale CAI Emilia Romagna, con la collaborazione del Dr. Livio Picchetto, specialista in Neurologia, dirigente medico presso la Stroke Unit del Policlinico di Modena UNIMORE e Presidente della commissione Medica Regionale CAI Emilia Romagna.

[32] Takken T, Evertse A, de Waard F, Spoorenburg M, Kuijpers M, Schroer C, Hulzebos EH. Exercise responses in children and adults with a Fontan circulation at simulated altitude. *Congenit Heart Dis.* 2019 Nov;14(6):1005-1012. doi: 10.1111/chd.12850. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31602790; PMCID: PMC7003737.

[33] Dott.ssa COGO Annalisa, Materiale didattico relativo al corso di “esercizio in ambiente montano” del corso di studi di Scienze Motorie presso l’Università degli studi di Ferrara. 2020

[34] Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bärtsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J.* 2018 May 1;39(17):1546-1554. doi: 10.1093/eurheartj/ehx720. PMID: 29340578; PMCID: PMC5930248.

[35] Staempfli R, Schmid JP, Schenker S, Eser P, Trachsel LD, Deluigi C, Wustmann K, Thomet C, Greutmann M, Tobler D, Stambach D, Wilhelm M, Schwerzmann M. Cardio-pulmonary adaptation to short-term high altitude exposure in adult Fontan patients. *Heart.* 2016 Aug 15;102(16):1296-301. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309682. Epub 2016 May 23. PMID: 27217067.

[36] Brida M, Diller GP. Impact of short-term high altitude exposure on exercise capacity and symptoms in Fontan patients. *Heart.* 2016 Aug 15;102(16):1255-6. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309903. Epub 2016 May 26. PMID: 27230020.

[37] Day RW, Orsmond GS, Sturtevant JE, Hawkins JA, Doty DB, McGough EC. Early and intermediate results of the Fontan procedure at moderately high altitude. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jan;57(1):170-6. doi: 10.1016/0003-4975(94)90388-3. PMID: 8279885.

[38] Härtel JA, Müller N, Herberg U, Breuer J, Bizjak DA, Bloch W, Grau M. Altered Hemorheology in Fontan Patients in Normoxia and After Acute Hypoxic Exercise. *Front Physiol.* 2019 Nov 22;10:1443. doi: 10.3389/fphys.2019.01443. PMID: 31824342; PMCID: PMC6883377.

- [39] Müller N, Herberg U, Jung T, Breuer J, Härtel JA. Adequate exercise response at artificial altitude in Fontan patients. *Front Pediatr.* 2022 Aug 18; 10:947433. doi: 10.3389/fped.2022.947433. PMID: 36061398; PMCID: PMC9433899.
- [40] Garcia JA, McMinn SB, Zuckerman JH, Fixler DE, Levine BD. The role of the right ventricle during hypobaric hypoxic exercise: insights from patients after the Fontan operation. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Feb;31(2):269-76. doi: 10.1097/00005768-199902000-00011. PMID: 10063817.
- [41] Di Maria MV, Patel SS, Fernie JC, Rausch CM. Exercise Performance at Increased Altitude After Fontan Operation: Comparison to Normal Controls and Correlation with Cavopulmonary Hemodynamics. *Pediatr Cardiol.* 2020 Mar;41(3):642-649. doi: 10.1007/s00246-020-02311-4. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32006081.
- [42] Haponiuk I, Gierat-Haponiuk K, Szalewska D, Niedożytko P, Bakula S, Chojnicki M. Mountain climbing of the grown-up patient with non-corrected congenital heart defect. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016 Mar;13(1):68-71. doi: 10.5114/kitp.2016.58972. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27212986; PMCID: PMC4860442.
- [43] Zhou Z, Malhotra SP, Yu X, Rutledge J, Rebeyka IM, Ross DB, Rausch C, Gu H, McCrindle B, Lacour-Gayet F, Ivy D, Li J. Moderate altitude is not associated with adverse postoperative outcomes for patients undergoing bidirectional cavopulmonary anastomosis and Fontan operation: a comparative study among Denver, Edmonton, and Toronto. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Nov;146(5):1165-71. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.073. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23353110; PMCID: PMC3800264.
- [44] McMahon CJ, Hicks JM, Dreyer WJ. High-altitude precipitation and exacerbation of protein-losing enteropathy after a Fontan operation. *Cardiol Young.* 2001 Mar;11(2):225-8. doi: 10.1017/s1047951101000166. PMID: 11293744.
- [45] Darst JR, Vezmar M, McCrindle BW, Manlhiot C, Taylor A, Russell J, Yetman AT. Living at an altitude adversely affects exercise capacity in Fontan patients. *Cardiol Young.* 2010 Dec;20(6):593-601. doi: 10.1017/S1047951109990357. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20849678; PMCID: PMC3329175.
- [46] Elliott JE, Laurie SS, Kern JP, Beasley KM, Goodman RD, Kayser B, Subudhi AW, Roach RC, Lovering AT. AltitudeOmics: impaired pulmonary gas exchange efficiency and blunted ventilatory acclimatization in humans with patent foramen ovale after 16 days at 5,260 m. *J Appl Physiol* (1985). 2015 May 1;118(9):1100-12. doi: 10.1152/jappphysiol.00879.2014. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25678698.
- [47] Brenner R, Pratali L, Rimoldi SF, Murillo Jauregui CX, Soria R, Rexhaj E, Salinas Salmón C, Villena M, Romero C, Sartori C, Allemann Y, Scherrer U. Exaggerated pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in high-altitude dwellers with patent foramen ovale. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1072-1079. doi: 10.1378/chest.14-1353. PMID: 25375664.

[48] Allemann Y, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Duplain H, Egli M, Cook S, Scherrer U, Seiler C. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2954-8. doi: 10.1001/jama.296.24.2954. PMID: 17190896.

[49] Kurdziel M, Gierlaszyńska K, Kazik A, Kurek A, Pytel G, Waclawski J, Wasilewski J, Fiszer R, Gadula-Gacek E, Białkowski J, Gąsior M. Should People with Patent Foramen Ovale Go to High Altitude? A Case Report of an Alpinist with a Patent Foramen Ovale Exposed to Extreme Altitude. *High Alt Med Biol*. 2016 Mar;17(1):54-5. doi: 10.1089/ham.2015.0060. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26901450.

[50] West BH, Fleming RG, Al Hemyari B, Banankhah P, Meyer K, Rozier LH, Murphy LS, Coluzzi AC, Rusheen JL, Kumar P, Elashoff D, Tobis JM. Relation of Patent Foramen Ovale to Acute Mountain Sickness. *Am J Cardiol*. 2019 Jun 15;123(12):2022-2025. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.030. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30979412; PMCID: PMC6529279.

[51] Davis JT, Boulet LM, Hardin AM, Chang AJ, Lovering AT, Foster GE. Ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia in humans with a patent foramen ovale. *J Appl Physiol* (1985). 2019 Mar 1;126(3):730-738. doi: 10.1152/jappphysiol.00741.2018. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30521423; PMCID: PMC6459391.

[52] Vallecilla C, Khiabani RH, Sandoval N, Fogel M, Briceño JC, Yoganathan AP. Effect of high altitude exposure on the hemodynamics of the bidirectional Glenn physiology: modeling incremented pulmonary vascular resistance and heart rate. *J Biomech*. 2014 Jun 3;47(8):1846-52. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.03.021. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24755120.

[53] Rimoldi SF, Sartori C, Seiler C, Delacrétaz E, Mattle HP, Scherrer U, Allemann Y. High-altitude exposure in patients with cardiovascular disease: risk assessment and practical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 May-Jun;52(6):512-24. doi: 10.1016/j.pcad.2010.03.005. PMID: 20417345.

Sitografia

<https://www.sismed-it.com/cardiopatie-congenite/>

<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/disturbi-cardiovascolari-congeniti/panoramica-sui-disturbi-cardiovascolari-congeniti>

<https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/2743/articoli/27966/>

<https://www.cardiologiaoggi.com/bicuspidia-aortica-sintomi-e-cure-per-la-valvola-bicuspid/>

<https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/1820/articoli/19828/>

<https://www.pazienti.it/contenuti/malattie/anomalia-di-ebstein>

<https://www.cardiologiapediatricact.com/attivita-svolta/paziente-con-sindrome-di-eisenmenger/>

<https://www.informazionimediche.com/cardiologia/sindrome-di-eisenmenger-sintomi-cause-diagnosi-e-trattamenti.html>

<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/difetti-cardiaci-congeniti/trasposizione-delle-grandi-arterie>

<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/d-tga.html>

<https://www.ospedalebambinogesu.it/sindrome-di-turner-80388/#:~:text=La%20sindrome%20di%20Turner%20%C3%A8,strutturali%20di%20uno%20di%20essi.>

<https://www.massimochessa.it/lintervento-di-fontan/>