



Società Italiana di  
Medicina d'Emergenza-Urgenza

sezione Emilia-Romagna

# Novità in Urgenza

## analisi della letteratura, divulgazione scientifica e organizzazione

### Redattore Capo:

**Mauro Fallani** ✉, DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna

### Redazione:

**Andrea Fabbri** ✉, DEA AUSL di Forlì

**Paolo Groff** ✉, DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna

**Paolo Mulè** ✉, DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna

### Supervisore:

**Alberto Vandelli** ✉, DEA AUSL di Forlì

**n° 35, novembre 2004**

**tutti i numeri usciti sono reperibili su internet al sito della Simeu al seguente**

**indirizzo:** <http://www.simeu.it/emiliaromagna/index.html>

*Invitiamo i lettori a segnalarci tutto quanto riguarda il mondo dell'urgenza/emergenza e che possa essere d'interesse agli altri Colleghi (recensioni di materiale pubblicato, aggiornamenti su specifici argomenti, siti web d'interesse, corsi o convegni ...) inviando il materiale ad una delle e-mail soprariportate*

- **Reviews ed Editoriali**

### **Out-of-Hospital Cardiac Arrest: the solution is shocking NEJM 2004; 351: 632-634**

Questo il titolo di un editoriale pubblicato lo scorso agosto che, partendo da due lavori comparsi sullo stesso numero della rivista, fa il punto sull'arresto cardiaco extra-ospedaliero.

Il primo di questi articoli (*Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest*. 351: 637-646) confronta in uno studio multicentrico prospettico "randomizzato" la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera di pazienti colpiti da morte improvvisa e trattati da personale laico addestrato alla sola RCP od alla RCP + defibrillazione precoce (ED) (mediante DAE). I risultati, sebbene potenzialmente inficiati dai limiti che uno studio di tali dimensioni e caratteristiche necessariamente comporta, hanno evidenziato come i pazienti trattati con CPR+ED abbiano il doppio di probabilità (da 1.07 a 3.77, IC 95%) di sopravvivere rispetto a quelli che ricevevano la sola RCP. Non vi erano differenze sullo stato neurologico tra i dimessi dei due gruppi. Va tuttavia sottolineato come, nonostante la capillare distribuzione di questi team addestrati alla RCP e ED che garantiva un intervento entro 3 minuti dall'arresto cardiaco, circa l'80% delle morti

improvvisi si è verificato a domicilio con conseguente ritardo nella diagnosi ed attivazione del sistema di emergenza.

Il secondo articolo (*Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest*. 351: 647-656) indaga in uno studio multicentrico, prospettico e controllato se la disponibilità precoce di un soccorso avanzato (ACLS) migliori, in soggetti colpiti da morte improvvisa, la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera rispetto alla RCP+ED.

Lo studio prevedeva che un team infermieristico (adeguatamente addestrato) per un anno praticasse la sola RCP+ED e nei tre anni successivi l'ACLS (randomizzazione *before-after*).

I risultati dimostrano che, nonostante una significativa maggiore sopravvivenza all'arrivo in ospedale nel gruppo di pazienti trattati con ACLS, alla dimissione essa era sovrapponibile nei due gruppi (RCP+ED 5.0%, ACLS 5.1%).

Fattori che aumentano la probabilità di sopravvivenza sono risultati: arresto cardiaco testimoniato (OR 4.4; 3.1-6.4, IC 95%); RCP praticata da un assistente (OR 3.7; 2.5-5.4, IC 95%); defibrillazione precoce 3.4 (OR 1.4-8.4, IC 95%).

L'autore dell'editoriale sottolinea che nei soli Stati Uniti la morte improvvisa è causa di circa 350-450 mila decessi ogni anno e che il 90% di questi soggetti è senza fattori di rischio identificati. La maggior parte di queste vittime ha come causa iniziale dell'arresto cardiaco una fibrillazione ventricolare, aritmia per la quale siamo in possesso di un'arma terapeutica estremamente efficace: la defibrillazione precoce. Tuttavia, dai lavori presenti in letteratura, emerge che la probabilità di sopravvivenza per un paziente colpito da morte improvvisa in ambiente extraospedaliero è del 2-5% e che il fattore determinante il successo è un trattamento precoce, in particolare una defibrillazione precoce (entro 4 minuti). Tentativi di rianimazione iniziati dopo 8 minuti sono quasi sempre destinati a fallire.

I mezzi di soccorso sanitario troppo raramente riescono a raggiungere il soggetto colpito da arresto cardiaco in tempi sufficientemente brevi, tali da consentirne un recupero dell'attività di circolo, o anche quando ciò avvenga, un recupero delle funzioni neurologiche. La precocità del soccorso risulta l'unica arma vincente.

Certamente i risultati ottenuti dai due studi sembrano scoraggiare qualsiasi tipo di piano sanitario rivolto al trattamento dell'arresto cardiaco improvviso. E' evidente che, se l'obiettivo è il recupero di una vita umana e non il reclutamento di potenziali donatori di organi (!), le risorse destinate al trattamento della morte improvvisa extraospedaliera dovrebbero essere principalmente rivolte alla diffusione capillare, tra il personale laico, della rianimazione cardiopolmonare di base e della defibrillazione precoce; team addestrati alla rianimazione avanzata richiederebbero un maggior numero di risorse senza garantire una maggiore probabilità di successo.

**Commento di Fabrizio Giosta DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna**

### **The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. British Medical Journal Oct 26; 2004**

Nel 1999 ben 18.5 milioni di cicli di terapie con FANS sono stati prescritti in Inghilterra e Galles per il trattamento di patologie muscolo-scheletriche (artrite reumatoide, osteoartrite, e dolori al rachide lombo-sacrale). I FANS peraltro risultano ad oggi i maggior responsabili di effetti collaterali di tipo gastrointestinale ad iniziare dalla dispepsia fino all'emorragia digestiva e alla perforazione. Nel Regno Unito queste patologie pare rappresentino un onere di 10.000 ricoveri/anno, 2.000 decessi/anno. Allo scopo di ottenere la cosiddetta *gastroprotezione* sono state proposte alcune combinazioni che prevedono l'associazione di anti-H2 recettori, inibitori di pompa protonica, analoghi delle prostaglandine (principalmente il Misoprostol) e gli inibitori delle prostaglandine COX2. Un'ultima categoria di prodotti è rappresentata da alcuni FANS di vecchia

generazione, es. Edotolac, Meloxicam, Nabumetone, e Nimesulide con una discreta attività simil-COX2.

Alcune linee guida del National Institute of Clinical Excellence (NICE) sostengono che gli anti-infiammatori COX2 e COX1 senza una gastroprotezione abbiano un'efficacia analoga in termini di dolore e performance motoria nei soggetti con artrosi, col vantaggio di minor incidenza di emorragia digestiva. Scopo di questa review è stato verificare l'efficacia di 5 strategie di gastroprotezione nella riduzione del rischio di eventi emorragici: 1) FANS + Anti-H2 recettori, 2) FANS + Inibitori di pompa protonica, 3) FANS + Misoprostol, 4) Solo antiinfiammatori selettivi COX 2, 5) Solo FANS ad azione specifica COX2.

Esclusi dalla review gli studi non randomizzati, quelli con assenza di confronto con placebo, studi con pazienti pediatrici, volontari sani, durata inferiore a 21 giorni.

Risultati: su un totale di 112 studi controllati e randomizzati, (totale 74.666 pazienti), 138 sono stati i pazienti deceduti, 248 gli eventi emorragici severi. Dal confronto fra le diverse strategie terapeutiche e il placebo non risulterebbero differenze in termini di efficacia degli anti-H2 per ogni outcome considerato, gli inibitori di pompa protonica ridurrebbero il rischio di ulcere sintomatiche (OR 0.09 95%CI 0.02-0.47), il misoprostol ridurrebbe il rischio di emorragie gastrointestinali (OR 0.57 95%CI 0.36-0.91), e di ulcere sintomatiche (OR 0.36 95%CI 0.20-0.67); gli anti-infiammatori COX 2 selettivi ridurrebbero il rischio di ulcere sintomatiche (0.41; 0.20-0.67); gli anti infiammatori ad azione COX specifica ridurrebbero il rischio di ulcere sintomatiche (0.49; 0.38-0.62) e le complicazioni emorragiche gastrointestinali (0.55; 0.38-0.80). Tutte le strategie ad eccezione degli antiinfiammatori ad azione selettiva COX2 ridurrebbero il rischio di ulcere (diagnosi endoscopica di almeno 3 mm di diametro).

Conclusioni: il Misoprostol, gli antiinfiammatori ad azione specifica COX2 e selettivi COX2, e probabilmente gli inibitori di pompa protonica ridurrebbero significativamente il rischio di ulcere sintomatiche. Il misoprostol e probabilmente gli antiinfiammatori ad azione COX2 specifica ridurrebbero il rischio di complicazioni gastrointestinali maggiori, anche se la qualità dei dati è scarsa.

**Commento di Andrea Fabbri**

### **Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review BMJ 24 september 2004 doi 10.1136/bmj.38226.719803.EB**

Metanalisi da 12 studi selezionati fra gli 84 considerati per più di 5.000 Pz in cui siano stati utilizzati un test rapido per il D-dimero ed espliciti criteri per classificare la probabilità clinica di trombosi venosa profonda (TVP) come bassa, intermedia o elevata. Condizione necessaria era un follow-up di almeno 3 mesi. La normalità del SimpliRED D-dimer test unita a una bassa probabilità clinica è associata ad una incidenza di TVP nei tre mesi successivi dello 0.5% (95% CI 0.07-1.1%). Se si utilizza un test molto sensibile l'incidenza di TVP nei tre mesi successivi, in Pz con bassa e intermedia probabilità clinica pretest, risulta dello 0.4% (95% CI 0.04-1.1%). In conclusione la combinazione di un SimpliRED D-dimer e bassa probabilità clinica permettono di escludere una TVP in atto. L'uso di un test più sensibile permette la stessa operazione in Pz con probabilità clinica bassa ed intermedia.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy (Editorial; The Lancet 364: October 9, 2004).**

Il Rofecoxib (Vioxx) è una molecola per il controllo del dolore acuto, e della sindrome dolorosa associata all'osteoartrite, artrite reumatoide, ciclo mestruale di proprietà in esclusiva

dell'azienda Merck. Nell'ultimo anno le vendite del rofecoxib (Vioxx) hanno raggiunto i 2,5 miliardi di dollari, con il maggior incremento rispetto al 2001 di tutto il mercato dei farmaci. Dopo la nota discussione all'interno dell'FDA, la Merck si è vista costretta al ritiro dal mercato del Vioxx dopo i risultati dell'altrettanto noto studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx) che documenta un incremento significativo del rischio di eventi coronarici acuti (infarto miocardico). Una decisione così rapida e tempestiva a fronte di un risultato di uno studio sembrerebbe un esempio di politica farmaceutica di vendita assai responsabile a fronte di un problema di sicurezza per i pazienti. Il vero quesito tuttavia pare diverso: perché sia l'azienda Merck che le varie Commissioni di controllo hanno raggiunto questa conclusione dopo tanto tempo?.

La storia degli inibitori la sintesi delle prostaglandine COX2 inizia per i medici e i pazienti dal 1999 quando sono state approvate dall'FDA e immesse sul mercato le prime 2 molecole: Rofecoxib e Celecoxib. Le principali indicazioni erano il controllo del dolore associato a differenti condizioni con relativi studi clinici a sostegno annunciati a conclusione nell'anno 2000: lo studio VIGOR per il Rofecoxib e lo studio CLASS per il Celecoxib. In una ulteriore fase sono state proposte molecole COX2 cosiddette di seconda generazione: Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib con indicazioni analoghe a quelle delle due molecole capostipiti. Fin dall'inizio sono circolate domande, peraltro senza risposta, sugli aspetti relativi al profilo di rischio. Nonostante lo studio CLASS non identificasse nel gruppo di pazienti trattati con Celecoxib rispetto a quelli trattati con altri FANS (ibuprofene, diclofenac), una maggiore incidenza di eventi cardio-vascolari, lo studio VIGOR invece aveva già identificato che i pazienti trattati con Rofecoxib avevano presentato una maggior incidenza di infarto miocardico acuto rispetto al gruppo in trattamento con Naprossene. Questi aspetti erano stati analizzati fin dal 2001 in una review dedicata al problema specifico da D. Mukherjee, S. Nilsen, e E. Topol e pubblicata su JAMA. Tali conclusioni erano inoltre state ufficialmente condivise anche dall'FDA che aveva provveduto nel 2002 ad inserire le avvertenze suggerite dallo studio VIGOR. Nonostante tali avvertimenti e le evidenze crescenti di effetti cardio-vascolari avversi del Rofecoxib la politica di vendita dell'azienda è proseguita indisturbata. Cosa ha determinato l'improvvisa decisione dell'azienda Merck a ritirare dal mercato il Rofecoxib?. E' stato lo studio APPROVe, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato contro placebo, doppio cieco disegnato per verificare gli effetti del rofecoxib sulla recidiva di polipi neoplastici del colon in 2.600 pazienti con precedenti per adenomi del colon. Lo studio è stato poi interrotto sulla base di risultati preliminari e di dati di monitoraggio della sicurezza del prodotto: i ricercatori hanno scoperto che dopo 18 mesi di trattamento i pazienti che assumevano Rofecoxib presentavano un'incidenza di infarto miocardico acuto doppio rispetto ai pazienti che assumevano il placebo. Dopo l'annuncio medici e farmacisti degli 80 paesi al mondo in cui è in commercio il Rofecoxib, sono stati invitati a sospendere la prescrizione e circa 2 milioni di pazienti in trattamento con il Rofecoxib verranno contattati per sospenderne l'assunzione. Resta non chiarito un punto fondamentale: come mai è stato preso un provvedimento così drastico sulla base di un risultato provvisorio di uno studio, eseguito su un numero relativamente piccolo di pazienti, per dimostrarne l'efficacia nei confronti di un'applicazione ben lontana da quella originale e soprattutto dopo che sono stati trattati per anni pazienti in tutto il mondo?.

Nonostante Peter Kim, presidente della Merck Research Laboratories abbia dichiarato che l'unico modo per valutare l'efficacia di un farmaco siano gli studi randomizzati e controllati e lo studio APPROVe risponda a queste caratteristiche, è proprio casuale che quello studio non avesse come obiettivo la verifica della sicurezza del Rofecoxib?. Rimane aperto un ulteriore punto sugli inibitori delle prostaglandine di generazione successiva regolarmente oggi sul mercato. Nonostante lo studio TARGET pubblicato su Lancet, Ago 04, così come gli altri studi recenti, non documentino maggiore incidenza di eventi coronarici tra i pazienti trattati con Lumiracoxib e Naprossene, si è osservato un numero maggiore di infarto miocardico nei casi trattati.

Sulla base di questi dati urge prudenza prima di ogni definitiva conclusione. I dati di sicurezza del Rofecoxib si basano sulle schede di 5.000 pazienti e a confronto con i dati derivati da 2 milioni di

pazienti (stima di tutti i casi trattati ad oggi) diventano un dato irrilevante. Anche le aziende devono imparare una lezione: L'azienda Merck risulta avere risposto tempestivamente, ma a dire la verità solo dopo che era stato inserito l'ultimo tassello del puzzle. Anche se i rischi non erano stati di fatto dimostrati venivano giudicati possibili, addirittura probabili da qualcuno, visti i dati a disposizione. Secondo l'Autore non si sarebbe dovuto permettere che fosse un piccolo trial, disegnato per un altro motivo, a sostenere la dimostrazione di tali effetti collaterali. Secondo l'Autore l'ingresso sul mercato farmaceutico spesso è un'equazione complessa, che coinvolge tanti fattori, dipendenti dal tipo di farmaco, dalle strategie in corso, dal rapporto rischio beneficio dei nuovi trattamenti, etc. La storia del VIOXX a giudizio dell'Autore sembrerebbe purtroppo il risultato solito mix fra politica spregiudicata dell'azienda Merck ed episodi di compiacenza con le Organizzazioni di controllo. Senza sistemi di controllo più rigidi i medici continueranno ad essere confusi e la salute dei pazienti danneggiata.

**Commento di Andrea Fabbri**

- **Lavori**

**Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial Lancet 2004; 364: 1321-28**

Una sistematica rivisitazione del 1997 sull'uso dei corticosteroidi ipotizzava la riduzione del rischio di morte dell'1-2%. Il CRASH trial, studio multicentrico internazionale, disegnato per confermare o confutare il dato (e che doveva reclutare 20.000 Pz) è stato sospeso nel maggio 2004 dopo il reclutamento di 10.008 adulti con trauma cranico con GSC di 14 o meno e randomizzati entro 8 ore ad una infusione di 48 h con metilprednisolone vs placebo. Gli end points prefissati erano la morte entro 14 gg dal trauma e morte e disabilità a 6 mesi.

I dati ottenuti documentano una aumentata mortalità a 14 gg per il gruppo trattato (1052 [21.1%] vs 893 [17.9%]; relative risk 1.18 [95% CI 1.09-1.27]; p=0.0001). Nell'analisi dei sottogruppi il relativo aumento di morti da cortisone non è influenzato dalla severità del trauma o dal tempo di inizio della terapia. Il CRASH non solo non supporta l'utilizzo degli steroidi nel trauma cranico ed anzi evidenzia un lieve aumento della mortalità entro 14 gg la cui motivazione non è evidente.

**Commento di Mauro Fallani**

**Noninvasive vs Invasive Mechanical ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance Intensive Care Med 2004; 30: 1303-1310**

L'efficacia della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) viene da sempre correlata alla precocità della sua applicazione. In particolare questa metodica si è dimostrata efficace nel migliorare lo scambio gassoso, ridurre la dispnea, migliorare i parametri vitali, ridurre la degenza ospedaliera, ridurre la mortalità intra-ospedaliera e, soprattutto, ridurre il ricorso all'intubazione endotracheale nei pazienti COPD con insufficienza respiratoria acuta ipercapnica di grado lieve-moderato. In questo senso la metodica è sempre stata considerata preventiva e non alternativa rispetto alla ventilazione meccanica convenzionale. Diversi studi, alcuni condotti nel Dipartimento d'Emergenza, hanno d'altra parte evidenziato come il ritardo di un'intubazione dovuta possa avere effetti deleteri in pazienti con insufficienza respiratoria acuta di varia eziologia. In questo studio condotto dal gruppo di Navalesi si è voluto determinare se la ventilazione meccanica non-invasiva possa costituire un'alternativa valida e sicura alla ventilazione meccanica convenzionale nei pazienti COPD con insufficienza respiratoria acuta di grado severo, per i quali sia stata posta indicazione indifferibile alla ventilazione meccanica in terapia intensiva (ICU). A questo scopo la

metodica è stata applicata prospetticamente ad un gruppo di 64 pazienti con queste caratteristiche. L'outcome in termini di mortalità intraospedaliera, durata della ventilazione meccanica, incidenza di complicanze maggiori è stato comparato con quello di un gruppo storico di pazienti, analogo per numero, sottoposto a ventilazione meccanica convenzionale, non sottoposto a preliminare tentativo con ventilazione non invasiva. Nei risultati, la NIV è risultata inefficace in 40 pazienti (62,5%) del gruppo di studio, i quali sono stati sottoposti ad intubazione endotracheale. La mortalità intraospedaliera, la durata della ventilazione meccanica, la durata della degenza in ICU e in ospedale non sono risultati differenti nei due gruppi. Nel gruppo trattato con NIV si è osservata una minore incidenza globale di complicanze maggiori ed una tendenziale (ma non significativa) minore durata della ventilazione meccanica. All'analisi dei sottogruppi l'outcome dei pazienti che hanno fallito la NIV non si è dimostrato peggiore di quello del gruppo di controllo, mentre in confronto a questo, i pazienti in cui la NIV era efficace dimostravano una ridotta mortalità intraospedaliera ed una ridotta degenza in ICU e in ospedale.

Con i limiti di uno studio che confronta un gruppo arruolato prospetticamente a un gruppo storico, i risultati sopraesposti risultano di importanza epocale. Nei pazienti COPD con insufficienza respiratoria acuta di grado severo la NIV dimostra, come era atteso, un'elevata percentuale di fallimenti, cionondimeno essa presenta indubbi vantaggi: l'outcome dei pazienti che falliscono la metodica non è peggiore di quello dei pazienti che vengono da subito sottoposti a ventilazione meccanica convenzionale; soprattutto il ritardo dell'intubazione endotracheale non ha in questi pazienti effetti disastrosi, mentre è confermato l'effetto positivo sull'outcome dei pazienti in cui la NIV ha successo e che evitano l'intubazione endotracheale. E' evidente che l'elevata percentuale di fallimenti della NIV in questo subset di pazienti impone la sua effettuazione solamente in un contesto tecnico-organizzativo in cui la ventilazione meccanica convenzionale sia immediatamente disponibile, ma nel loro complesso questi risultati indicano che nei pazienti COPD con insufficienza respiratoria acuta di grado severo è giustificato effettuare un tentativo con la NIMV prima di passare all'intubazione endotracheale.

**Commento di Paolo Groff**

### **Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure Crit Care Med 2004; 32: 1860-1865**

Sul finire degli anni 90 due lavori prospettici, a firma Metha e Rusterholtz, mettevano in relazione l'utilizzo della ventilazione non invasiva in metodica bilevel con lo sviluppo di infarto miocardico acuto in corso di edema polmonare acuto cardiogenico. Nel primo dei due venivano studiati due gruppi di pazienti, uno trattato con bilevel e uno trattato con CPAP, rispetto all'outcome. Lo studio era stato interrotto per l'osservazione di un maggior numero di infarti nel gruppo bilevel. Gli autori stessi osservavano come in questo gruppo fosse stato arruolato un numero maggiore di pazienti con dolore toracico. Rusterholtz e coll. avevano invece osservato un maggior numero di infarti nei pazienti che fallivano la ventilazione non invasiva e conseguentemente sconsigliavano l'utilizzo della metodica nei pazienti con sindrome coronaria acuta. Tuttavia in questo studio la presenza di infarto miocardico veniva stabilita sulla base del profilo degli enzimi di citonecrosi all'ingresso del paziente e non poteva quindi essere stabilita alcuna concreta relazione tra ventilazione bilevel e sviluppo di infarto miocardico. Benché le conclusioni di questi studi siano inficiate da rilevanti problemi metodologici, essi hanno grandemente condizionato negli anni a seguire una certa cautela nell'utilizzo di metodiche di ventilazione non invasiva nel paziente con edema polmonare acuto e sospetta sindrome coronarica, pur in assenza di un definito substrato fisiopatologico.

Sulla scia di alcuni lavori prospettici randomizzati e controllati che dimostravano la mancanza di differenze significative nell'incidenza di infarto miocardico nei pazienti con EPA trattati con bilevel e quelli trattati con ossigenoterapia convenzionale (Nava et al. 2003), lo studio

prospettico, randomizzato e controllato, oggetto della presente recensione, condotto nel DEA dell'ospedale Niguarda, ha confrontato sotto questo aspetto un gruppo di pazienti trattati con bilevel (24) e un gruppo trattato con CPAP (22). Allo scopo di eliminare ogni possibile fattore confondente derivante dall'arruolamento di pazienti con potenziale sd coronarica acuta venivano esclusi dallo studio pazienti con dolore toracico, alterazioni suggestive dell'ECG, movimento degli enzimi di citonecrosi, pur nella consapevolezza che nel paziente con scompenso severo quest'ultimo può dipendere da fattori diversi dalla malattia coronarica. Nei risultati, non si osservava una differente incidenza di sd coronarica acuta nei due gruppi (3 nel gruppo CPAP, 2 nel gruppo bilevel) e le due metodiche si dimostravano ugualmente efficaci nel migliorare lo scambio gassoso ed il pH ematico, nell'evitare l'intubazione endotracheale (1 nel gruppo CPAP, 2 nel gruppo bilevel) ed in termini di mortalità intraospedaliera (2 nel gruppo CPAP e 0 nel gruppo bilevel). Gli autori stessi osservano come, in forza della necessità di escludere a priori pazienti con potenziale sd coronarica acuta, lo studio risulti sottodimensionato e abbia comportato l'arruolamento di una popolazione di pazienti di moderata severità. Ciò è particolarmente vero quando si confrontano outcomes come l'intubazione o la mortalità, notoriamente basse in questo tipo di pazienti.

Pur con questi limiti questo trial appare importante in quanto evidenzia la sostanziale improbabilità, senza poterlo escludere in modo definitivo, di un rapporto causale tra ventilazione bilevel e sviluppo di infarto miocardico. Inoltre, in difformità con alcuni studi precedenti (Chadda et al. 2002), esso dimostra come l'efficacia della CPAP e della ventilazione bilevel siano sostanzialmente sovrapponibili nel trattamento del paziente con edema polmonare acuto cardiogenico, consentendo in ogni centro l'utilizzo della metodica più consona all'uso e ai protocolli locali.

**Commento di Paolo Groff**

### **Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial *Lancet* 2004; 364: 1045-53**

Nei Pz con IMA e sopraelevazione dell'ST (STEMI) trattati con trombolisi l'uso routinario di angioplastica era stato sconsigliato per l'elevato numero di complicanze. Nel GRACIA-1 trial 500 Pz con STEMI trattati con rTPA sono stati randomizzati a coronarografia ed eventuale trattamento entro 24h dalla trombolisi o terapia conservativa. L'end point primario studiato era la combinazione di morte, reinfarto o rivascolarizzazione a 12 mesi. I Pz trattati invasivamente a 1 anno hanno avuto una ridotta incidenza dell'end point primario (23 [9%] vs 51 [21%], risk ratio 0.44 [95% CI 0.28-0.70], p=0.0008) ed una tendenza alla riduzione per morte e reinfarto (7% vs 12%, 0.59 [0.33-1.05], p=0.07). Gli autori concludono che nei Pz con STEMI trombolisati un approccio aggressivo con coronarografia entro 24h è sicuro ed addirittura preferibile riducendo le rivascolarizzazioni non programmate in hospital e migliorando l'outcome a 1 anno.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Effect of Education and Guidelines for Treatment of Uncomplicated Dental Pain on Patient and Provider Behavior. *Ann Emerg Med*. 2004;44:323-329.**

I pazienti con odontalgia rappresentano una categoria particolare di prestazioni in Pronto Soccorso. Infatti, non tutti i pazienti sanno che le prestazioni odontoiatriche non trovano una risposta adeguata nella maggior parte dei DEA, nello stesso tempo i pazienti nutrono aspettative di risposta al problema pur se nei confronti di una patologia di natura specialistica. Negli USA un gruppo multidisciplinare ha realizzato delle specifiche linee guida per la diagnosi e il trattamento nel DEA. Dette linee guida si fondano sul principio del trattamento attraverso un percorso che inizia al DEA con un trattamento con FANS per proseguire in modo differito in ambito specialistico. L'ipotesi che sosteneva il progetto era un percorso diagnostico e di trattamento al DEA con l'obiettivo di ridurre

il numero di richieste di prestazione al DEA, il numero dei rientri per la stessa patologia, il numero di trattamenti con analgesici maggiori. In un periodo di 2 anni e 161.181 accessi sono state analizzati i casi con le relative diagnosi secondo i codici ICD9CM. Da un'analisi di 5.930 casi, è risultato che il numero di casi afferiti al DEA per questa patologia si è ridotto dopo l'impiego di linee guida dedicate dal 4.3% (95%CI 4.2%-4.5%) al 3.1% (95%CI 3.0% - 3.2%). Il numero dei casi riafferiti per lo stesso motivo si è ridotto dal 19.8% (95%CI 18.1% - 21.6%) al 9.2% (95%CI 7.9% - 10.8%) ed infine il numero di casi trattati con analgesici maggiori si è ridotto dal 29.6% (28.1% - 31.2%) al 9.5% (8.5% - 10.8%).

Conclusioni: Linee guida con un percorso "odontalgia" che prevedono un trattamento con FANS e l'attivazione di un percorso esterno di tipo specialistico è in grado di ridurre il numero e il carico assistenziale per i pazienti che si rivolgono al DEA per problemi odontoiatrici.

**Commento di Andrea Fabbri**

### **Clinical Value of the Total White Blood Cell Count and Temperature in the Evaluation of Patients with Suspected Appendicitis Academic Emergency Medicine 2004; 11 Number 10: 1021-1027**

Per quanto il n° dei globuli bianchi (GB) e la temperatura corporea siano ritenuti elevati in corso di appendicite (App) e pertanto utilizzati nella valutazione clinica di tale patologia non vi sono molti studi in materia. Questo studio in un centro universitario con 38.000 accessi annuali un totale di 293 Pz (130 maschi, 163 femmine) con segni e sintomi suggestivi per App sono stati arruolati in 2 anni; in 274 casi sono stati misurati i GB. La diagnosi di appendicite è stata confermata nel 92% dei casi. In questo studio una conta dei GB >10,000/mm<sup>3</sup> ha presentato una sensibilità del 76% (95% confidence interval [95% CI] = 65% to 84%) ed una specificità del 52% (95% CI = 45% to 60%). Il valore predittivo positivo è risultato del 42% (95% CI = 35% to 51%) e quello negativo dell' 82% (95% CI = 74% to 89%). Prestazioni ancor meno rilevanti sono venute dalla presenza della febbre. Per quanto esista una relazione statistica fra GB ed appendicite nella pratica clinica una conta > 10.000/mm<sup>3</sup> (ed ancor meno la presenza di febbre) ha una bassa sensibilità e specificità per la diagnosi di appendicite.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes JAMA 2004; 292: 1555-1562**

E' dubbia l'utilità della terapia trasfusionale per anemia nei Pz con sindrome coronarica acuta (SCA). Il dato pubblicato su questo lavoro dall'analisi di 24.112 Pz arruolati in 3 Trials internazionali (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON B) è quello di un aumento della mortalità a 30 gg nei 2.401 trasfusi durante la degenza (8.00% vs 3.08% nei non trasfusi; P<.001). Il dato rimane significativo anche dopo correzione statistica essendo i trasfusi più anziani e con maggiori comorbidità. L'aumento della mortalità risultava maggiore se i valori di ematocrito per i quali si decideva la trasfusione erano maggiori del 25%. Non essendo il dato ottenuto su un trial designato ed essendoci differenti conclusioni in altri studi, gli Autori concludono sulla necessità di un trial specifico e molta cautela nella decisione di trasfondere soggetti con SCA ed anemia.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Too Little Aspirin for Secondary Prevention After Acute Myocardial Infarction in Patients at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the MITRA Study Am Heart J 2004; 148(2): 306-311**

La prevenzione secondaria dopo IMA con ASA produce una documentata riduzione della mortalità; ciononostante un significativo numero di Pz non riceve ASA dopo un IMA. Questo studio è stato condotto per valutare i motivi di tale situazione partendo dal registro MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction). Dei 4.902 Pz ben 509 (10%) non sono stati messi in terapia con ASA alla dimissione dopo IMA nonostante che le controindicazioni assolute fossero rare (2,2%). In genere erano Pz con controindicazioni relative all'ASA e a maggior rischio per eventi cardiovascolari che ricevevano complessivamente meno terapia di provata efficacia (b-bloccanti, ACEi, statine). Il tutto si traduce ad 1 anno in una mortalità doppia rispetto ai Pz in terapia con ASA (16.5% vs 8.3%,  $P < .001$ ).

**Commento di Mauro Fallani**

- **in breve** a cura di Mauro Fallani e Paolo Mulè

### **Biochemical markers of myocyte injury in heart failure review Heart 2004; 90: 1110-1113**

Dosaggi aumentati di troponina T, troponina I, la proteina cardiaca legante gli acidi grassi (H-FABP) e le catena leggera della miosina sono marcatori di futuri eventi avversi nei Pz con scompenso cardiaco cronico. Il loro utilizzo da soli o in combinazione entrerà probabilmente in uso nel monitoraggio di tale situazione clinica.

### **Can we define patients with no chance of survival after out-of-hospital cardiac arrest? Heart 2004; 90: 1114-1118**

Dal registro svedese degli arresti cardiaci emerge che negli arresti out-of-hospital con ritmo di presentazione non defibrillabile i seguenti fattori sono associati a bassa probabilità di sopravvivenza: non CPR da parte degli astanti, arresto non testimoniato, arresto al domicilio, lunghi tempi di arrivo del soccorso ed età avanzata.

### **Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting Am J Cardiol 2004; 94(5): 595-601**

Questo studio pilota randomizzato ha documentato l'efficacia della terapia con nesiritide nel ridurre morte per ogni causa e riospedalizzazione in Pz con scompenso cardiaco ad alto rischio.

### **Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction American Heart Journal 2004; 148: 399-404**

Da questo studio la conferma che elevati valori glicemici (in Pz non diabetici) nei soggetti sottoposti a terapia ripercussiva per STEMI correlano con una maggior ampiezza dell'area di necrosi e con una maggiore mortalità.

### **Association Between Different Lipid-Lowering Treatment Strategies and Blood Pressure Control in the Brisighella Heart Study Am Heart J 2004; 148(2): 285-292**

La terapia rivolta alla riduzione della colesterolemia produce anche una riduzione della pressione arteriosa specie quando si realizza una riduzione del colesterolo LDL per l'uso di statine.

## **Efficacy of Quinidine in High-Risk Patients With Brugada Syndrome Circulation 2004; 110: 1731-1737**

I dati di questo studio su 25 Pz supportano il possibile utilizzo della chinidina, in alternativa al defibrillatore impiantabile, per la prevenzione della fibrillazione ventricolare nei soggetti con Sd di Brugada.

## **Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: Limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction Am Heart J 2004; 148(4): 574-81**

In questo lavoro il possibile rule out dell'IMA attraverso la misurazione dei markers bioumorali ha documentato come la troponina I sia superiore per sensibilità e specificità a CPK e mioglobina e come una strategia multimarkers (TnI + mioglobina) non offra sostanziali vantaggi.

- **Corsi e Convegni**

1° Convegno Regionale SIMEU **Medicina d'Urgenza: temi a confronto**, 11 novembre 2004  
Reggio Emilia. <http://www.simeu.it/emiliaromagna/index.html>

- **Aggiornamento**

## **ARDS**

M.Fallani, P. Groff e F. Giostra

**Definizione:** l'ALI (Acute Lung Injury) e l' ARDS (Acute respiratory Distress Syndrome) vengono definite come presenza di alterazioni radiografiche (opacità multiple e bilaterali) e dell'ossigenazione ( $P/F < 300$  per l'ALI,  $P/F < 200$  per l'ARDS) che insorgono a breve da un danno predisponente noto o non noto, in assenza di scompenso cardiaco; si tratta quindi di un edema polmonare in assenza di sovraccarico di volume o deficit del ventricolo sin (edema polmonare non cardiogenico), caratterizzato da una particolare refrattarietà all'ossigenoterapia.

**Patogenesi:** l'ARDS è dovuta alla perdita dell'integrità della membrana alveolo-capillare, per effetto dell'attivazione locale o sistemica di citochine proinfiammatorie e cellule della flogosi, con accumulo di fluidi nell'alveolo e conseguente ipossiemia da shunt intrapolmonare.

**Cause:**

<i>da danno diretto</i>	<i>da danno indiretto</i>
polmonite da aspirazione	sepsi
polmonite	politraumi con ipotensione
Inalazione	trasfusioni multiple
contusione polmonare	pancreatite
embolia lipidica	overdose farmacologiche
annegamento	trauma cranico
danno da riperfusione	ustioni

in **grassetto** le cause più comuni

## Terapia:

**NB:** Malgrado i passi avanti compiuti negli ultimi anni nella terapia dell'ARDS, questa sindrome presenta una prognosi infausta in circa la metà dei pazienti. Il suo trattamento ventilatorio ed il monitoraggio, come descritto più avanti, sono inevitabilmente invasivi. Ciò fa sì che questa patologia sia di pertinenza prettamente rianimatoria. Compito del medico dell'urgenza è cercare, in base ai dati anamnestici ed ai dati clinici in suo possesso, di sospettare quanto prima la presenza di un danno polmonare acuto così da intraprendere un adeguato trattamento medico e ventilatorio precoce (quando i sintomi sono speso sfumati) che possa in qualche modo ridurre l'evoluzione verso la fase conclamata di ARDS. Le indicazioni che seguono rappresentano, perciò, inevitabilmente solo un ponte in attesa che il paziente possa essere trasferito in una terapia intensiva.

- O<sub>2</sub> inizialmente alla massima concentrazione possibile per ottenere una SaO<sub>2</sub> >90%; non appena possibile utilizzare una BiPAP aumentando gradatamente la PEEP. Prepararsi per intubare il Pz se la PaO<sub>2</sub> non migliora entro un ora di trattamento o se la PaO<sub>2</sub> rimane < 60 mm Hg con FiO<sub>2</sub> > 40% e FR > 30/min. A Pz intubato, aumentare la PEEP gradatamente fino a valori di 15-20 cm H<sub>2</sub>O, se le condizioni di perfusione del paziente lo consentono; utilizzare basso volume corrente (cominciare con 6 cc/kg), avendo cura di mantenere la pressione di plateau < 30 cm H<sub>2</sub>O. Se necessario, abbassare ulteriormente il volume corrente, fino a 4cc/kg
- accesso venoso e stretto controllo della somministrazione dei liquidi poiché il sovraccarico si associa ad un peggioramento dell'edema polmonare. E' però da considerare che un cattivo stato di perfusione da ipovolemia compromette l'utilizzo di elevate PEEP. Per le prime 48 ore è opportuno correlare l'apporto idrico all'output urinario. Laddove possibile il pz. va sottoposto a monitoraggio della PVC e della WP (< 18 mmHg ed assenza di evidenza clinica di ipertensione atriale sinistra)
- identificare la causa e trattarla se possibile (poiché la causa più frequente è la sepsi effettua emocolture se non vi è altra causa evidente)
- laddove la causa più probabile sia la sepsi, la somministrazione di proteina C attivata può essere utile
- l'uso routinario (per quanto molto diffuso) di steroidi e antibiotici non è mai stato documentato efficace
- tecniche ventilatorie non convenzionali, possibili solo in strutture specialistiche, come la ventilazione a rapporto invertito (Ti >Te), oscillazione a rapida frequenza e prono-supinazione, sono risultate efficaci in varie casistiche, ma attendono conferma definitiva

## Completamento diagnostico:

Tc torace

## Bibliografia specifica:

N Engl J Med 2000; 342:1301-1308

N Engl J Med 2001; 345: 568-573

Thorax 2002; 57: 452-458

Thorax 2002; 57: 823-829