

n° 45 settembre 2005

**indice**

**Reviews ed Editoriali**

- Clopidogrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: an overview of the submission by the British Cardiac Society and the Royal College of Physicians of London to the National Institute for Clinical Excellence, and beyond. Heart 2005; 91: 1135-1140.

**Lavori**

- Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects?. Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005; 366: 726-732.
- Length of Hospital stay and subsequent emergency readmission. BMJ 2005; 17 Agosto.
- Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. BMJ 2005, Agosto 29.
- Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation N Engl J Med 2005; 352:1861-1872.

**In breve**

- Theophylline for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy A Systematic Review and Meta-analysis Arch Intern Med 2005; 165: 1087-1093.
- Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation. Emerg Med J 2005; 22: 411-414.
- Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. Results From a Population-Based Study. Stroke 2005; 36: 1115

**Convegni**

- HEMS 2005, 16 e 17 settembre, presso l'aeroporto Cinquale di Massa

**Aggiornamenti**

- Acidosi Metabolica e Anion GAP a cura di Luca Iaboli
- Current opinion on community acquired pneumonia a cura di Paolo Groff

---

**Redattore Capo:** Mauro Fallani<sup>1</sup> ✉ **Redazione:** Andrea Fabbri<sup>2</sup> ✉ Paolo Groff<sup>1</sup> ✉ Luca Iaboli<sup>3</sup> ✉  
Paolo Mulè<sup>1</sup> ✉ **Supervisore:** Alberto Vandelli<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna, <sup>2</sup>DEA AUSL di Forlì, <sup>3</sup> DEU AUSL Massa Carrara

---

i numeri già usciti sono disponibili all'indirizzo <http://www.simeu.it/emiliaromagna/index.html>

## • **Reviews ed Editoriali**

**Clopidogrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: an overview of the submission by the British Cardiac Society and the Royal College of Physicians of London to the National Institute for Clinical Excellence, and beyond. Heart 2005; 91: 1135-1140.**

Il clopidogrel è un antiaggregante della classe dei tienopiridinici (simile alla ticlopidina ma con la possibilità di una dose di carico che ne riduce il tempo di inizio di azione terapeutica). Il farmaco agisce modificando l'affinità del recettore per le glicoproteine IIb-IIIa che sono l'effettore comune dell'aggregazione piastrinica; agisce pertanto su una via diversa da quella dell'ASA, ma uguale a quella degli antagonisti per i recettori GPIIb/IIIa (Tirofiban, Abciximab e simili); ovvia l'indicazione di associazione con l'ASA mentre è controversa quella con gli antagonisti per i recettori GPIIb/IIIa. La sua azione riveste un ruolo di primaria importanza nella terapia delle sindromi coronariche acute senza sopraelevazione dell'ST – **SCAnon↑ST**. Le raccomandazioni che scaturiscono da questa review sono le seguenti:

1. ai Pz che si presentino in ospedale con una **SCAnon↑ST** il clopidogrel (300 mg il 1° giorno seguiti da 75 mg die, nei soggetti che non siano già in terapia con lo stesso farmaco o con ticlopidina a dosaggio pieno, 250 mg x 2) dovrebbe essere somministrato (salvo controindicazioni) assieme a ASA (≤100 mg). I maggiori benefici si registrano per tutti i soggetti ma sono più consistenti per quelli ad alto rischio;
2. l'associazione ASA clopidogrel comporta un aumentato rischio emorragico (nettamente superato dai vantaggi sull'outcome cardio-vascolare);
3. l'associazione ASA (≤100 mg) clopidogrel dovrebbe essere protratta per 12 mesi;
4. il clopidogrel dovrebbe essere sospeso almeno 5 gg prima di un bypass aortocoronarico;
5. il clopidogrel andrebbe sospeso a distanza di 12 mesi dal più recente episodio di **SCAnon↑ST**.

**Commento di Mauro Fallani**

## • **Lavori**

**Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet 2005; 366; 726-732.**

L'omeopatia è pratica largamente utilizzata, ma gli effetti specifici non sembrano plausibili. Errori sistematici di realizzazione e di pubblicazione potrebbero contenere la spiegazione di risultati positivi sia per gli studi basati sui principi omeopatici sia di quelli basati su principi della medicina convenzionale. In questo studio, alla ribalta anche sulle cronache di tutti i quotidiani, vengono analizzati gli studi di confronto fra le due pratiche per verificare la presenza di errori sistematici, possibili fonti di conclusioni discutibili. Sono stati selezionati attraverso l'impiego delle classiche 19 banche dati tutti i trials controllati, doppio cieco, con adeguata procedura di randomizzazione. Da un'analisi di confronto fra 110 studi di valutazione di principi omeopatici e 110 studi di valutazione di principi convenzionali risulterebbe che: a) la dimensione del campione è in media 65 partecipanti (range 10 – 1573), b) solamente 21 studi omeopatici (19%) e 9 (8%) studi su principi convenzionali risulterebbero di buona qualità, c) in entrambi i gruppi i risultati più eclatanti e significativi sarebbero stati raggiunti negli studi di qualità peggiore e con un minor numero di casi studiati. Conclusioni: errori sistematici sarebbero presenti in eguale misura sia negli studi che utilizzano principi omeopatici sia in quelli che studiano principi convenzionali. Da un'analisi più accurata emergerebbe la scarsa efficacia dei rimedi omeopatici, analoga al placebo, contrariamente alla dimostrazione di efficacia dei principi convenzionali. Questi risultati supporterebbero la

dimostrazione che gli effetti clinici dei principi omeopatici sarebbero legati solo ad un effetto placebo.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Length of Hospital stay and subsequent emergency readmission. BMJ 2005; 17 Agosto.**

Da un'analisi dei dati relativi all'attività ospedaliera inglese risulterebbe che circa il 10% dei pazienti sottoposti ad un intervento di by-pass aorto-coronarico riafferiscono ad un DEA entro 28 giorni per patologia in urgenza, confrontato con il 3% dei casi sottoposti ad un intervento di ernio-plastica addominale. Il 6.7% dei casi dimessi vivi hanno presentato una degenza inferiore a 24 ore e di questi il 2.4% verrebbe nuovamente ricoverato in urgenza per la stessa patologia. Il fenomeno dei rientri al DEA dopo la dimissione sarebbe associato ai casi che avevano necessitato di degenze più prolungate: l'effetto sembrerebbe frequente in pazienti anziani con pluri-patologie croniche.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. BMJ 2005, Agosto 29.**

L'obiettivo di questo studio è verificare gli effetti dell'impiego dei telefoni cellulari sulla sicurezza stradale. In uno studio cross-over realizzato a Perth (Australia) sono stati studiati 456 soggetti di età >17 anni ricoverati per traumi da incidente stradale fra Aprile 2002 e Luglio 2004. Outcome scelti: a) impiego di telefono cellulare al momento dell'evento e b) impiego di telefono cellulare alla stessa ora del giorno della settimana precedente l'evento. La metodologia di studio prevedeva un confronto fra i dati forniti dal paziente con quelli derivati dalla compagnia telefonica. I risultati dello studio documenterebbero che l'impiego del telefono cellulare fino a 10 minuti prima dell'evento si associa ad un incremento del rischio di incidente di circa 4 volte (OR 4.1, 95% CI 2.2 - 7.7; p <0.001). Il rischio si manterrebbe tale anche nei casi di impiego di dispositivi auricolari (OR 3.8; 95% CI 1.6 - 15.5; P<0.003). Tale rischio non varierebbe in relazione al sesso e all'età dei soggetti. A conferma del risultato il 30% circa dei soggetti avrebbe dichiarato di avere eseguito loro stessi la chiamata sia nell'imminenza dell'evento sia in un'analogia occasione la settimana precedente.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation N Engl J Med 2005; 352:1861-1872**

Trial in doppio cieco vs placebo su 665 Pz con FA persistente in terapia anticoagulante per verificare l'efficacia dell'Amiodarone (267 Pz-gruppo A) e del Sotalolo (261 Pz-gruppo S) nel ripristinare (a 28 gg) e mantenere il ritmo sinusale. La conversione a ritmo sinusale al 28 gg è risultata del 27.1% nel gruppo A, e del 24.2% nel gruppo S vs 0.8% del placebo. La cardioversione elettrica tentata nei Pz rimasti in FA è fallita nel 27.7% per il gruppo A, nel 26.5% nel gruppo S e nel 32.1% nel gruppo placebo. Rispetto ai tempi di recidiva dell'aritmia l'amiodarone è risultato superiore al sotalolo (P<0.001) ed al placebo (P<0.001) mentre il sotalolo è stato più efficace del placebo (P<0.001). Nel sottogruppo dei Pz con ischemia miocardica non vi è differenza statistica nel mantenimento del ritmo sinusale fra amiodarone e sotalolo. Il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale si associa ad un significativo miglioramento della qualità di vita e tolleranza all'esercizio fisico. In conclusione amiodarone e sotalolo hanno eguale efficacia nel ripristinare il ritmo sinusale e l'amiodarone risulta più efficace nel mantenimento di tale situazione, con beneficio per qualità di vita e tolleranza allo sforzo; nel sottogruppo dei Pz con ischemia miocardica fra amiodarone e sotalolo non emergono differenze nel mantenimento del ritmo sinusale.

**Commento di Mauro Fallani**

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

**Theophylline for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy A Systematic Review and Meta-analysis Arch Intern Med 2005; 165: 1087-1093.**

La eziopatogenesi della nefropatia da mezzo di contrasto (NPDMC) risulta complessa e pare esserci un contributo da parte della adenosina; da questo studio metanalitico la teofillina (un antagonista dell'adenosina) sembrerebbe avere una efficacia nella prevenzione della NPDMC pari a quella nella N-acetilcisteina.

**Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation Emerg Med J 2005; 22: 411-414.**

Sia la somministrazione in 2 minuti di 0.25 mg/kg (maximum 25 mg) di diltiazem che 0.15 mg/kg (maximum 10 mg) di metoprololo sono sicuri ed efficaci nel controllo della rapida risposta ventricolare (>120 min) nella fibrillazione atriale senza compromissione emodinamica (PAS > 95 mmHg). Il diltiazem appare leggermente più rapido e più efficace come % della riduzione della FC.

**Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. Results From a Population-Based Study. Stroke 2005; 36: 1115**

In questo studio vi è un'alta prevalenza di fibrillazione atriale (FA) in Pz con primo stroke ischemico, specie nei soggetti di età femminile ed in età avanzata (>80 aa). Il contributo della FA alla mortalità (a 30 gg e 1 aa) nello stroke ischemico appare rilevante.

- **Convegni**

**HEMS: Helicopter emergency medical service.**

Il 16 e 17 settembre, presso l'aeroporto Cinquale di Massa, si svolgerà il congresso "HEMS 2005" (il programma sul sito: [www.emergencyoggi.it/hems](http://www.emergencyoggi.it/hems) ).

Il servizio di elisoccorso garantisce il soccorso sanitario sul territorio ed i trasferimenti assistiti tra strutture ospedaliere. Inoltre, per il suo ruolo nelle operazioni di soccorso, è integrato nei piani regionali in caso di disastro.

Il convegno sarà momento di confronto tra le varie realtà operanti sul territorio nazionale.

La storia del servizio di elisoccorso ha compiuto più di sessant'anni. La prima "Medical Air Ambulance" è attiva nel 1942 a Burma (India): si trattava di soldati feriti che si trovavano nella giungla e dovevano essere evacuati. Ma l'uso in larga scala degli elicotteri avviene nella guerra di Corea, ed il sistema viene perfezionato in Vietnam. Lo sviluppo del trasporto civile inizia a Denver nel 1972.

La complessità di un trasporto aereo va molto al di là del semplice atto di caricare un paziente e trasportarlo. Critica è la sicurezza, che inizia molto prima del trasporto stesso.

Durante una missione il pilota è il responsabile della sicurezza. Ecco alcune regole fondamentali:

1. Il velivolo deve sempre essere avvicinato dal davanti, così che il pilota possa sempre rendersi conto del personale che si sta avvicinando.
2. Quando le pale sono in movimento, il personale che non fa parte dell'equipaggio può avvicinarsi al mezzo solo se scortato da un membro dell'equipaggio.
3. Dato che soprattutto durante l'atterraggio ed il decollo possono avvenire incidenti, il personale di terra deve tenersi a distanza di sicurezza.

Protezioni aggiuntive derivano dalla lezione dell'esperienza militare: la maggior parte degli equipaggi sono forniti di elmetti e uniformi ignifughe.

A proposito dell'equipaggio: la composizione del team di soccorso varia a seconda dei differenti modelli nazionali: infermiere-paramedico, infermiere-infermiere, infermiere-medico.

Anche nelle nazioni in cui è previsto un medico a bordo, spesso è diversa la "provenienza": anestesisti e rianimatori da noi e specialisti in medicina d'urgenza negli Stati Uniti.

Se l'elisoccorso nasce come soccorso al traumatizzato, oggi è usato sempre più nel paziente non traumatizzato, in particolare là dove il tempo e la centralizzazione sono un fattore determinante.

In generale l'attivazione del mezzo di soccorso si verifica quando il trasporto via terra potrebbe essere causa di un ritardo inaccettabile per la patologia del paziente. Ad esempio quando:

1. Il trasporto ad un centro di terzo livello può garantire una soluzione al problema del paziente (sala emodinamica o stabilizzazione vertebrale).
2. Il tempo impiegato dall'ambulanza per raggiungere un ospedale di primo livello è maggiore del tempo impiegato dall'elicottero per raggiungere l'ospedale più adeguato.
3. E' previsto un tempo di estrinsecazione maggiore di 20 minuti.
4. Il personale dell'ambulanza manca del livello di competenza richiesto per trasportare il paziente.

Infine il costo: gli elicotteri sono costosi; la spesa varia dalla regione geografica, dal tipo di paziente trasportato, dall'equipaggiamento usato, ..., ma si stima che i costi operativi annui superino i 2 milioni di dollari (più di 4000 dollari per trasporto). Un'analisi dei costi-benefici del trasporto HEMS è difficile, ma, almeno per i pazienti traumatizzati, i benefici valgono i costi.

Per approfondire: l'Air Medical Physician Association pubblica un manuale, a pagamento, (<http://www.ampa.org/index.php?option=content&task=view&id=9&Itemid=34>), preziosa risorsa per il medico. In Italia gli appassionati possono trovare informazioni su [www.hover.it](http://www.hover.it) e [www.dgualdo.it/](http://www.dgualdo.it/).

**A cura di Luca Iaboli**

## • **Aggiornamenti**

### **Acidosi Metabolica e Anion GAP a cura di Luca Iaboli**

**Dal 23 al 26 giugno scorso si è tenuto a Parma il "1st International Course on Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders in Clinical Practice". Il convegno, il primo nel suo genere, ha radunato anestesisti, nefrologi, cardiologi e medici di pronto soccorso. Fra gli ospiti: Michael Emmet, dell'università di Dallas, che ha offerto una lezione di stile (per chiarezza e competenza).**

**Il tentativo qui di seguito è di prendere spunto dalla sua lezione e parlare di Anion Gap (AG).**

Un disturbo dell'equilibrio acido base semplice comprende una alterazione primitiva ed un compenso secondario, che ha l'effetto di riportare, almeno in parte, il pH verso il range di normalità'.

In base all'equazione di Henderson-Hasselbach si ha un'acidosi metabolica quando il disturbo primario determina una diminuzione dei bicarbonati ( $\text{HCO}_3^-$ ). L'effetto sul pH è di acidemia e la risposta compensatoria è un'iperventilazione, con riduzione della  $\text{PCO}_2$  arteriosa ( $\text{PaCO}_2$ ) (Fig. 1)

Si può distinguere se l'acidosi metabolica rappresenta un disturbo isolato dell'equilibrio acido-base (disturbo semplice) oppure se è inquadrabile nell'ambito di un disturbo più complesso (disturbo misto), confrontando il valore di  $\text{PaCO}_2$ , con quello del bicarbonato, oppure con i due decimali dopo la virgola del valore di pH. Con il primo metodo, se il disturbo è semplice, in un'acidosi metabolica la  $\text{PaCO}_2$  attesa sarà  $= [\text{HCO}_3^-] + 15$ ; con il secondo metodo la  $\text{PaCO}_2$  attesa dovrebbe essere uguale alle due cifre del pH dopo la virgola (Fig. 2).

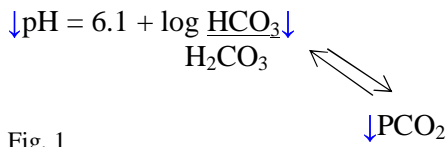


Fig. 1

Compenso respiratorio	
pH	PCO <sub>2</sub>
7,40	40
7,35	35
7,30	30
7,25	25
7,20	20

Fig. 2

Da un punto di vista della diagnosi differenziale al letto del malato le acidosi metaboliche si possono distinguere in ipercloremiche (AG normale) e in normocloremiche (AG elevato).

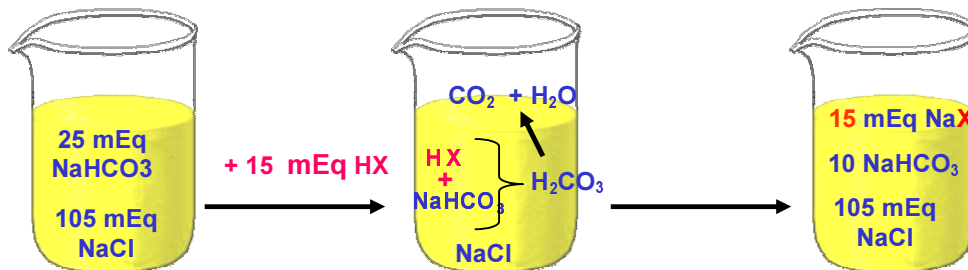
Per comprendere tale suddivisione si può immaginare che cosa succede quando si aggiunge un acido (HX<sup>-</sup>) ad una soluzione. Ad esempio aggiungendo 15 mEq di un acido (HX<sup>-</sup>) ad una soluzione di 25 mEq di NaHCO<sub>3</sub> e 105 mEq NaCl ci sono due possibilità.

a) Se l'acido aggiunto contiene Cloro: l'HCO<sub>3</sub> diminuisce e Cl<sup>-</sup> aumenta (in condizioni cliniche tale situazione si verifica di solito non tanto per una aggiunta di valenze acide contenenti cloro, quanto per consumo o perdita di bicarbonato, che in termini pratici equivalgono all'aggiunta di acidi contenenti cloro)

b) Se l'acido aggiunto non contiene Cloro: l'HCO<sub>3</sub> diminuisce e Cl<sup>-</sup> non cambia.

	Normale	Acidosi Ipercloremica	Acidosi Anion Gap
NaCl	140	140	140
Cl <sup>-</sup>	105	↑120	105
HCO <sub>3</sub>	25	↓10	↓10
AG	10	10	↑25

Si può visualizzare così la reazione nel caso l'acido aggiunto non contenga cloro.



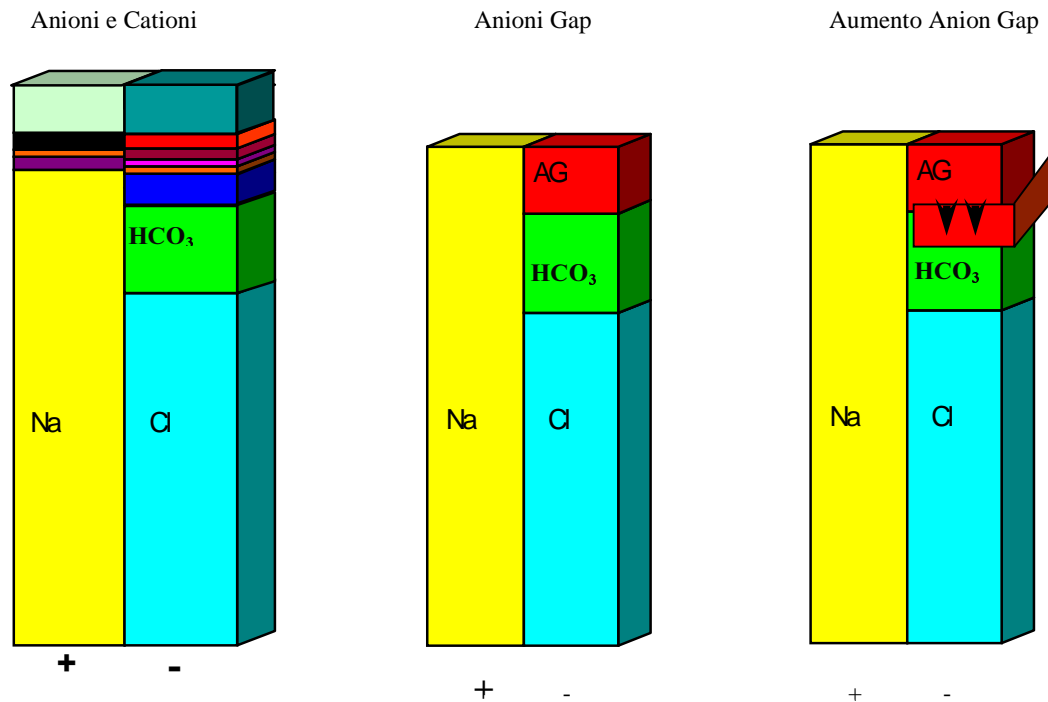
Che cos'è l'Anion Gap?

L'AG è la differenza fra la concentrazione plasmatica dei Cationi e degli Anioni misurabili (per "misurabile" si intende quanto è reso disponibile dalla normale routine di laboratorio); poiché vi sono più anioni non misurati, l'AG è un valore positivo, che si esprime in mEq/L, e per calcolarlo è sufficiente conoscere la concentrazione di alcuni elettroliti.

$$\text{AG} = [(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)] = 12 - 16 \text{ mEq/L}$$

$$\text{(Oppure senza tenere conto del potassio: AG} = \text{Na} - [(\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)] = 8 - 12 \text{ mEq/L)}$$

**In realtà, nel plasma esiste un uguale numero di cationi e di anioni, in quanto vige il principio dell'elettro-neutralità. Cationi e Anioni sono quindi in equilibrio elettrico e così rappresentati:**



Sapere che un'acidosi metabolica è ad Anion Gap elevato è di grande aiuto nella diagnosi differenziale. Le cause si riducono alle seguenti quattro categorie:

1. Insufficienza renale (Uremia)
2. Ketoacidosi: Diabetica (DKA), Alcolica (AKA), Digiuno (SKA)
3. Ingestione (Metanolo, Glicole Etilenico, Salicilati)
4. Acidosi lattica

Un modo pratico per ricordare l'etiologia è usare l'acronimo di "Kusmale" (vedi tab. 1). Kussmaul ha legato il suo nome all'acidosi: il tipico respiro (inspirazione profonda e rumorosa, breve apnea inspiratoria, espirazione gemente, pausa espiratoria prolungata) è un segno di acidosi.

**Negli USA viene utilizzato anche un altro acronimo per ricordare le cause di acidosi metabolica ad elevato AG: MUD-PILES (vedi tab. 2). In realtà nessuno dei due metodi comprende tutte le cause.**

Tab. 1 Etiologia acidosi metabolica ad elevato AG: "KUSMALE"

<b>K</b> etoacidosis	Beta – OH –butirrico/Acido Acetacetico
<b>U</b> remia	Vari acidi organici e inorganici
<b>S</b> alicylate	Vari acidi organici
<b>M</b> etanolo	Acido Formico
<b>A</b> ldeide	Acido Acetico
<b>L</b> attati (acidosi lattica)	l-Acido Lattico (d-Acido Lattico)
<b>E</b> thylene Glicole	Acido Ossalico, Glicossilico etc.

Tab. 2 "MUD-PILES"

<b>M</b> etanolo
<b>U</b> remia
<b>DKA, AKA, SKA</b>
<b>P</b> araldeide, metformina
<b>I</b> soniazide, iron
<b>L</b> attati
<b>E</b> tilene Glicole
<b>S</b> alicylate

Gli esami di laboratorio indirizzeranno verso una diagnosi precisa.

### 1. Uremia

Bun (o Azotemia) e Creatinina saranno elevati nell'acidosi uremica.

### 2. Ketoacidosi

- La presenza di corpi chetonici nel siero indirizzerà verso una chetoacidosi. E' necessario fare attenzione al fatto che il test al Nitroprussiato rileva la presenza di chetoni (acetone e acetoacetato) nel sangue e nelle urine, ma non rileva la presenza di beta-OH-butirrato: chetonemia e chetonuria possono quindi risultare sottostimate (si può aggirare l'ostacolo aggiungendo al campione di urine alcune gocce di perossido di idrogeno che convertono l'idrossibutirrato in acetoacetato che verrà determinato dal test al Nitroprussiato).
- Una DKA è sempre da prendere in considerazione nel paziente insulino-dipendente con glicemia elevata.
- Una AKA è da prendere in considerazione nella sindrome di astinenza da alcol. Importante: l'etanolo non dovrebbe mai essere considerato la causa di un'importante acidosi metabolica (l'alcol etilico può provocare indirettamente una lieve acidosi lattica, ma non contribuisce di per se' all'acidosi).

### 3. Ingestione di tossici

La determinazione del Gap Osmolare (Tab. 3) aiuterà ad identificare due cause di ingestione: avvelenamento da metanolo e glicole etilenico (contenuto nell'antigelo). La determinazione del glicole etilenico non è possibile in tutti i laboratori: un gap osmolare elevato senza evidenza di ingestione di metanolo deve far pensare a intossicazione con glicole etilenico.

### 4. Acidosi lattica

Un aumento della conta dei bianchi è un rilievo aspecifico, ma può essere un indizio di setticemia che causa acidosi lattica.

**Se la diagnosi è dubbia o una scarsa perfusione tissutale è una possibilità diagnostica, dovrebbero essere ricercati in laboratorio i livelli di lattato. Livelli che possono peraltro essere elevati in numerosi avvelenamenti (Isoniazide, ferro, CO, metaHb, cianuro).**

<b>Tab. 3: calcolo del Gap Osmolare</b>
Gap Osmolare = Osmolarità plasmatica misurata – Osmolarità calcolata (normale $\leq 10$ )
Osmolarità calcolata = $2 \times [\text{Na}]$ oppure = $2 \times \text{plasma } [\text{Na}] + [\text{glucosio}]/18 + \text{BUN}/2.8$
Acidosi metaboliche con elevato Gap Osmolare indicano ingestione di Metanolo o Glicole Etilenico

Infine: alcuni "errori" di laboratorio possono alterare la misura dell'AG.

L'AG può aumentare perché aumentano gli anioni non misurati (ad esempio aumento dell'albuminemia), o perché diminuiscono i cationi non misurati (ipocalcemia, ipomagnesemia).

L'AG può diminuire in caso di ipercalcemia, ipermagnesemia, alti livelli di IGg o ipoalbuminemia.

Iperprotidemia e iperlipidemia fanno sottostimare il Na e possono diminuire falsamente l'AG.

Il Bromuro viene di solito letto (elettrodi non specifici) come Cl-, ed anche in questo caso l'AG risulterà falsamente ridotto.

## Current opinion on community acquired pneumonia a cura di Paolo Groff

La polmonite acquisita in comunità (CAP) rimane per il medico d'urgenza uno dei temi e degli argomenti di approfondimento più importanti in forza della sua frequenza nella popolazione, dei potenziali rischi per il paziente, ma anche dei costi globali di gestione per il servizio sanitario e per l'intera comunità. Da alcuni anni le riviste del gruppo Lippincott Williams & Wilkins facenti capo alla collana "Current Opinion" pubblicano periodicamente delle review dedicate all'argomento che hanno il pregio dell'estrema sintesi unita ad una grande chiarezza. Una revisione succinta di quanto pubblicato negli ultimi anni in materia può quindi risultare di qualche utilità a chi non si occupa direttamente di malattie respiratorie, e stimolo ad ulteriori letture ed aggiornamenti.

**Definizione.** Un paziente, non precedentemente ricoverato e non ospite di una struttura protetta da più di quattordici giorni che presenti sintomi e segni quali febbre (o ipotermia), tosse di nuova

insorgenza (o modificazioni delle caratteristiche di una tosse preesistente), dolore toracico, dispnea comparsa acutamente o di recente peggiorata, cefalea, malessere generale, mialgie, nausea ed eventualmente confusione od obnubilamento, unitamente all'evidenza radiologica di una o più opacità, ha una probabilità consistente di avere una polmonite. Benché la semiologia classica faccia frequente riferimento ai reperti auscultatori, vi è evidenza del fatto che essi hanno una scarsa correlazione con i dati radiologici e presentano un'elevata variabilità inter-osservatore. Ciò è particolarmente vero per l'anziano e per il bambino, categorie d'età per le quali si raccomanda un'attenta valutazione di sintomi quali la dispnea, la tosse ed il malessere generale. La IDSA (società scientifica degli infettivologi americani) raccomanda altresì l'esecuzione di un Rx-torace in tutti gli adulti per i quali si sospetti clinicamente una polmonite e in tutti i bambini che presentino una febbre di origine incerta. Tale indagine dovrebbe invece essere risparmiata ai bambini che presentino segni modesti di flogosi delle basse vie aeree.

**Epidemiologia.** La polmonite acquisita in comunità è in assoluto la sesta causa di morte negli Stati Uniti e la prima causa di morte per patologia infettiva con circa 60.000 decessi all'anno. In questo paese essa è responsabile di 600.000-1,2 milioni di ricoveri all'anno (il 20% di tutte le polmoniti). L'incidenza globale è di 10-12/1000/anno, ma sale a 30/1000/anno nella popolazione anziana. La mortalità è dell'1% nei pazienti trattati a domicilio, ma raggiunge il 14% in quelli che necessitano di ospedalizzazione. In particolare, nel gruppo di pazienti che necessitano di terapia intensiva (10% dei ricoverati) la mortalità arriva al 50% in alcune casistiche.

**Valutazione del rischio.** Sulla base della differente mortalità osservata tra i pazienti che richiedono e quelli che non richiedono ricovero ospedaliero, la decisione concernente l'appropriato contesto in cui gestire il paziente è stata giustamente definita l'unica vera decisione importante nell'intero management di una CAP. Le varie società scientifiche hanno quindi introdotto nelle loro linee guida diverse combinazioni di fattori prognostici, nel tentativo di produrre score di severità e regole predittive volte ad identificare con relativa attendibilità variabili correlate alla mortalità in una fase della gestione del paziente in cui decisioni quali il ricovero in terapia intensiva o la modificazione dello schema terapeutico potrebbero influenzare positivamente l'outcome.

Nel contesto del Pneumonia Outcome Research Team (PORT), Fine e collaboratori proposero nel 1997 il loro Pneumonia Severity Index (PSI). Basato sulla registrazione all'ingresso di più di venti variabili divise in fattori epidemiologici, clinici, comorbidità, e dati laboratoristici e radiologici, a ciascuna delle quali viene attribuito un punteggio definito che viene alla fine sommato, questo score consente di formulare cinque classi di rischio crescente (classi I-III: mortalità 1%. Classe IV: mortalità 9%. Classe V: mortalità 29%). Il PSI si è dimostrato prospetticamente adeguato nel predire la mortalità e quindi la severità della malattia e soprattutto nell'identificazione dei pazienti da gestire ambulatorialmente, necessità questa per cui in realtà lo score era stato inizialmente costruito. Tuttavia esso è stato sottoposto ad una rivalutazione critica, basata sul fatto che applicando altre regole predittive (vedi oltre) molti pazienti in classe I-III risultavano ricoverabili in terapia intensiva, mentre molti in classe V non lo erano. Ad una validazione retrospettiva, inoltre, si poteva constatare come molti pazienti in classe I-III venivano ugualmente ricoverati rispondendo a considerazioni esterne alla polmonite (condizioni cliniche sottostanti, problemi sociali non risolvibili ecc.). Infine il PSI risulta piuttosto farraginoso e difficile da utilizzare, con più di venti variabili da sommare, soprattutto nel contesto operativo dell'emergenza.

Partendo dalla regola predittiva preesistente della American Thoracic Society, Ewig e collaboratori hanno proposto e validato prospetticamente uno score basato su quattro variabili minori (frequenza respiratoria > 30/min.; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250; presenza di opacità bilaterali o bilobarie; pressione sistolica < 90 mmHg) e quattro variabili maggiori (necessità di ventilazione meccanica, aumento di dimensione degli infiltrati di più del 50% in 48 ore; shock settico o necessità di vasopressori per più di 4 ore; insufficienza renale acuta) per prevedere la necessità di ricovero in terapia intensiva. Tale score, incorporato nelle attuali linee guida dell'ATS, consiglia il ricovero in terapia intensiva in presenza di almeno un criterio maggiore o due criteri minori. Esso è risultato molto accurato nel

predire la necessità di terapia intensiva con un valore predittivo positivo dell'87% e una specificità del 97%, ma ha dimostrato un indice predittivo rispetto alla mortalità solo del 49%.

Dal 2001 la British Thoracic Society propone uno score di severità basato su quattro fattori avversi "centrali" (confusione mentale di recente insorgenza; urea > 7 mmol/l; frequenza respiratoria > 30/min.; pressione sistolica < 90 mmHg) riuniti nell'acronimo inglese "CURB", a cui si aggiungono fattori avversi aggiuntivi presenti all'ingresso (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg; opacità bilaterali o bilobarie) o preesistenti (comorbidità; età > 50 anni). Viene consigliato il ricovero ospedaliero in presenza di due criteri centrali o di uno solo di questi con l'aggiunta di fattori aggiuntivi. Nel 2003 Lim e collaboratori proposero una modificazione di questa regola predittiva, validata prospetticamente su larghi numeri, consistente nell'aggiunta dell'età > 65 anni ai quattro criteri centrali ("CURB-65"), attribuendo il valore 1 a ciascuno di essi. Tale regola è risultata avere una buona correlazione con la mortalità e consente una attribuzione semplificata della tipologia di management (score 0-1: mortalità 1,5%, paziente ambulatoriale; score 2: mortalità 9%, breve ricovero o frequente controllo in ospedale; score 3-5: mortalità 22%, ricovero come polmonite severa; considera il ricovero in terapia intensiva per gli score 4-5). Un sicuro vantaggio di questa regola consiste nella sua semplicità, che ne fa uno strumento potenzialmente utile anche per il medico d'urgenza.

Tutti questi score predittivi hanno tuttavia importanti limiti intrinseci. Si consideri a titolo di puro esempio il caso di una paziente di 35 anni con polmonite, frequenza respiratoria 29/min., PaO<sub>2</sub> 62 mmHg, pressione sistolica 95 mm Hg, non corretta da somministrazione di fluidi, frequenza cardiaca 121/min. Mentre nessuno, basandosi sul puro buon senso, dubiterebbe che questa sia una paziente grave, essa di fatto non rientra nei criteri della polmonite severa né per l'ATS, né per la BTS, e nemmeno rientra nella classe V di rischio secondo il PSI.

E' evidente che qualsiasi score di rischio va considerato più come una aggiunta piuttosto che come un sostituto del buon senso della pratica medica, che è molto difficile da definire in termini obiettivi, ma che rimane come prerequisito della decisione di ospedalizzare o ricoverare un paziente in terapia intensiva.

Altri fattori risultati importanti in questa scelta in alcuni studi sono risultati la presenza di specifiche comorbidità (COPD, alcolismo, cardiopatia ischemica cronica, diabete mellito, stroke, malnutrizione soprattutto) così come alcuni fattori sociali (l'anziano che vive da solo, impossibilità ad assumere farmaci per os, mancanza di un alloggio fisso ecc.).

E' possibile che in futuro studi sul polimorfismo genetico per la condizione di "ipersecretore di TNF", così come su particolari patterns di citokine plasmatiche (TNF, IL 1, 6, 8, 10, PCR) forniscano la base per una più corretta definizione del rischio di polmonite severa o ad evoluzione setticemica.

**Eziologia.** *Streptococcus pneumoniae* rimane la specie più frequentemente isolata in tutte le fasce d'età. I cosiddetti atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) assieme ad *Hemophilus influenzae* e ai virus influenzali A e B e ai virus parainflenzali prevalgono nel paziente sotto i 50 anni di età privo di comorbidità. Il virus respiratorio sinciziale è l'agente causale della maggior parte delle infezioni delle basse vie aeree nel bambino sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo. Nel paziente sopra i 50 anni di età portatore di comorbidità, oltre a *Streptococcus pneumoniae*, sono frequenti *Hemophilus influenzae*, gli anaerobi del cavo orale, i Gram negativi, inclusa *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella spp.*, i virus influenzali e parainflenzali. *Pseudomonas aeruginosa* appare particolarmente correlata alla presenza di comorbidità (COPD, bronchiectasie, HIV soprattutto), mentre *Staphylococcus aureus* e *Legionella* sono spesso correlati a polmoniti severe. Nell'anziano ospite di strutture protette appaiono particolarmente frequenti i Gram negativi (inclusa *Pseudomonas*), lo stafilococco ed i virus influenzali e parainflenzali. Va comunque sottolineato che almeno nel 10-20% dei casi è identificabile una infezione mista e questo va tenuto in debito conto nell'impostare un'adeguata terapia empirica; inoltre, in tutte le casistiche non è stato possibile identificare alcun agente responsabile nel 40-70% dei casi. Tuttavia la mancata identificazione del batterio responsabile non influenza negativamente l'outcome.

**Diagnosi.** Vi è largo consenso tra le società scientifiche sul fatto che un paziente con sospetta polmonite dovrebbe essere sottoposto ad emogasanalisi arteriosa, prelievo per esami di routine, Rx-torace e a duplice prelievo per emocolture prima dell'inizio della terapia antibiotica. Le stesse società (in particolare quella degli infettivologi americani), in considerazione del fatto che nessun agente causale può essere adeguatamente diagnosticato sulla base dei dati clinici e radiologici, raccomandano di cercare di identificare tale agente mediante indagini mirate in tempo utile, poiché questo può contribuire ad ottimizzare la terapia.

A tale proposito è necessario fare alcune considerazioni. 1) le metodiche non invasive (colturale dell'escreato, indagini sierologiche) hanno dei grossi limiti di validità e capacità diagnostica; 2) le metodiche invasive (prelievo broncoscopico protetto, lavaggio broncoalveolare) non sono routinariamente disponibili nel paziente non intubato; 3) questi tests forniscono risultati in un periodo variabile da giorni a settimane; 4) non vi è ancora alcuna evidenza del fatto che i dati microbiologici migliorino l'outcome; 5) tutte le linee guida stressano il concetto che nessun indagine dovrebbe ritardare l'inizio della terapia antibiotica.

Su questa base le indagini colturali e sierologiche, includendo lo screening per *Legionella* dovrebbero essere riservate ai casi di polmonite severa ed alle esacerbazioni epidemiche. I tests urinari per lo streptococco e per *Legionella* si sono dimostrati altamente specifici e correlati al carattere invasivo, e quindi alla severità della polmonite, e vengono attualmente fortemente consigliati. Ugualmente specifiche ed affidabili sembrano essere le metodiche di identificazione dell'agente causale mediante PCR.

**Trattamento antibiotico.** Tenendo conto delle osservazioni soprariportate, il trattamento antibiotico dovrebbe essere almeno all'inizio di tipo empirico e sufficientemente precoce, possibilmente entro le 4-8 ore, poiché tale precocità d'intervento è stata correlata ad una prognosi più favorevole. Una terapia combinata con beta-lattamici e macrolidi o una monoterapia con chinolonici si sono dimostrate più efficaci della sola terapia con beta-lattamici, anche quando l'agente causale identificato è risultato essere lo pneumococco. Questo fatto ha dato corso a molteplici ipotesi, tra cui un ruolo fino ad ora largamente non riconosciuto degli atipici nella genesi della CAP, l'effetto antinfiammatorio dei macrolidi, o l'emergente resistenza ai beta-lattamici dei principali agenti causali della CAP. I pazienti dovrebbero essere inoltre stratificati rispetto al rischio di essere portatori di ceppi di pneumococco resistenti ai beta-lattamici, anche tenendo conto di segnalazioni ed indicazioni operative locali; vi è tuttavia scarsa evidenza del fatto che la scelta iniziale della terapia influenzi in alcun modo l'outcome. Ancora da chiarire è l'impatto generale delle osservazioni riportate di fallimento della terapia secondario all'emergenza di resistenza ai nuovi chinolonici (moxifloxacina).

In considerazione di quanto osservato sull'eziologia prevalente della CAP, le varie società scientifiche sono concordi sul fatto che la terapia empirica dovrebbe coprire adeguatamente *Pneumococco* e *Legionella*. Viene quindi raccomandato un trattamento di prima linea costituito da un beta-lattamico (cefalosporina di III generazione come ceftriaxone o cefotaxime o una combinazione beta-lattamico/inibitore delle beta-lattamasi come piperacillina/tazobactam) associato a un macrolide (azitromicina, claritromicina o eritromicina) o a un chinolonico (levofloxacina, moxifloxacina). In presenza di rischio per *Pseudomonas aeruginosa* viene raccomandato l'uso di un beta lattamico ad attività anti-psudomonas (cefepime, imipenem, meropenem) associato ad un aminoglicoside o a ciprofloxacina, con l'aggiunta di un macrolide (azitromicina, eritromicina), se si sceglie l'aminoglicoside.

Vi è un attivo dibattito rispetto alla questione se l'adesione e l'utilizzo delle linee guida per il management del paziente con CAP porti a dei concreti benefici in termini di outcome. In due ampi studi di coorte la severità della polmonite risultava essere direttamente correlata alla mortalità mentre le modalità organizzative del processo di cura non lo erano. Viceversa, alcuni dati sembrano indicare che la mancata adesione alle linee guida ATS porterebbe ad un incremento di quattro volte della mortalità. Infine, in uno studio prospettico si osservava una differenza significativa della

mortalità tra gruppi di pazienti che avevano o non avevano ricevuto un processo di cure secondo le linee guida solamente per i pazienti in classe V secondo il PSI.

**Trattamento non-antibiotico.** I pazienti ricoverati per CAP severa possono necessitare di supporto con fluidi e vasopressori e di ventilazione meccanica. Quest'ultima ha il principale scopo di trattare l'ipossiemia refrattaria ed impedire la progressione dell'insufficienza respiratoria e l'instaurarsi di una condizione di ARDS. Le metodiche di ventilazione non-invasiva sono state impiegate con lo scopo di ridurre il ricorso all'intubazione endotracheale con le sue complicanze e quindi consentire una più breve permanenza in terapia intensiva. Mentre un concreto beneficio in questo senso si è osservato in gruppi di pazienti immunosoppressi, laddove il ricorso all'intubazione potrebbe essere deleterio in sé e per sé, l'utilizzo routinario della NIMV al di fuori dei pazienti con sottostante COPD non può attualmente essere raccomandato se non su base strettamente individuale, e comunque solamente in ambito intensivo, almeno fino a quando ulteriori studi non avranno chiarito quale subpopolazione di pazienti con CAP severa ha maggiori probabilità di giovare di essa.

**Conclusioni.** Nel corso dell'ultima decade sono state prodotte diverse linee guida internazionali volte ad ottimizzare il processo di cura dei pazienti con CAP. Particolare attenzione è stata devoluta all'identificazione dei pazienti con CAP severa in forza della sua elevata mortalità; è in questo gruppo di pazienti che l'inizio precoce di una adeguata terapia antibiotica ha la maggiore importanza. Tutte le regole predittive disponibili sono uno strumento utile per il medico che deve decidere in quale contesto organizzativo trattare il paziente, ma non dovrebbero sostituire il buon senso clinico. Nuovi approcci terapeutici potrebbero emergere nel campo del trattamento non antibiotico a seguito di ulteriori studi dedicati in particolare alla ventilazione non-invasiva e alla terapia antinfiammatoria ed immunomodulante.

#### **Riferimenti.**

- 1) Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, Anzueto A. Severe Community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001, 14: 703-709.
- 2) Ewig S, Torres A. Severe community acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8: 453-460.
- 3) Andrews J, Nadjm B, Gant V, Shetty N. Community acquired pneumonia. *Curr Opin Pul Med* 2003,9: 175-180.
- 4) Oosterherth JJ, Bonten MJM, Hak E, Schneider MME, Hoepelman AIM. Severe community acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis* 2003, 16: 153-159.
- 5) Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2004, 10: 369-374.
- 6) Lim WS, Macfarlane JT. Importance of severity of illness assessment in management of lower respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17: 121-125.
- 7) Loeb M. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17: 127-130.
- 8) Wilkinson M, Woodhead MA. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2004, 10: 59-64.