

n° 59 novembre 2006

indice

Review ed editoriali

- Crisis in the Emergency Department N Engl J Med 2006; 355: 1300-1303
- Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. BMJ 2006; 333: 675-681. con editoriale di accompagnamento Adverse reaction to intravascular contrast agent. BMJ 2006; 333: 663-4.

Lavori

- Monitoring Intervention Programmes for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in a Mixed Urban and Rural Setting. Resuscitation 2006;71:180-187.
- Implications of the Failure to Identify High-Risk Electrocardiogram Findings for the Quality of Care of Patients With Acute Myocardial Infarction. Results of the Emergency Department Quality in Myocardial Infarction (EDQMI) Study. Circulation 2006; 114:1565-1571.
- A Prospective Evaluation of the Value of Repeated Cranial Computed Tomography in Patients with Minimal Head Injury and an Intracranial Bleed. J Trauma 2006; 61: 862-867.
- How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis? JAMA 2006; 296:2012-2022.
- Rescuer fatigue: standard versus continuous chest-compression cardiopulmonary resuscitation. Academic Emergency Medicine 2006; 13: 1020-1026.
- The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. Emerg Med J 2006; 23: 764-68.

In breve

- Effect of Intracoronary Transplantation of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Outcomes of Patients With Refractory Chronic Heart Failure Secondary to Ischemic Cardiomyopathy. Am J Cardiol 2006; 98: 597-602
- Traumatic Brain Injury in Anticoagulated Patients. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care 2006; 60(3): 553-557.
- Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. QJM 2006; 99 (4): 237-243.
- Working nights linked to lower risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2006;163:726-730.
- Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006; 20;367: 1665-73.
- Treatment of Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage on Preinjury Warfarin. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care 2006; 61(2): 318-321.

Recensione

Farma&Co. A cura di Luca Iaboli

Casi clinici

Casi clinici di interazioni farmacologiche letali. A cura di Luca Iaboli e Raffaella Butera

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@asl3.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² andrea.fabbri@formulatre.it Paolo Groff³ p.groff@virgilio.it Luca Iaboli⁴ liaboli@hotmail.com Paolo Mule³ mulepaolo@aosp.bo.it **Supervisore:** Alberto Vandelli² a.vandelli@ausl.fo.it

¹U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, ²DEA AUSL di Forlì, ³DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna, ⁴DEA Policlinico di Modena

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

- **Review ed editoriali**

Crisis in the Emergency Department N Engl J Med 2006; 355: 1300-1303

Il 27 luglio 1996 alle 2 del mattino attendevo il primo delle 35 vittime dell'attentato che stavano per essere portate al Grady Memorial Hospital dal Parco Olimpico di Atlanta nelle 2 ore successive.

La risposta del Grady Memorial Hospital, del servizio di ambulanza, dei medici di emergenza e dei chirurghi del trauma fu così efficiente che l'ospedale era ritornato al funzionamento normale alle 7, dopo solo 5 ore.

Molto è cambiato in questi 10 anni dall'attentato di Atlanta. Il potere e la sofisticazione dei mezzi dei terroristi sono aumentati drammaticamente, ma i sistemi di emergenza e di cura dei traumi sono deteriorati ad un grado allarmante in USA.

Oggi il "trauma service" del Grady Memorial Hospital sta traboccando, le sale operatorie sono sempre piene e il reparto di emergenza è imballato con i pazienti.

In tali circostanze l'ospedale non potrebbe controllare un altro evento della scala dell'evento olimpico del parco di Atlanta, molto meno grave degli attacchi terroristici della grandezza osservata a Madrid, Londra e Mumbai.

Preoccupato da questo trend, la Josiah Macy foundation, il Congresso, e quattro enti federali hanno chiesto all'Institute of Medicine (IOM) di studiare il problema.

Il comitato che è stato costituito, nel quale anch'io ho lavorato, ha esaminato il sistema di emergenza negli USA e valutato le difficoltà, i limiti e le sfide future.

Ci è stato inoltre richiesto di descrivere una visione comune per il sistema e suggerire le strategie per realizzare quella visione.

I nostri rapporti, pubblicati il 14 giugno 2006, sono stati considerati l'analisi più completa di questo argomento negli ultimi 40 anni. I tre rapporti, pubblicati dal National Academies Press, sono intitolati:

“Servizi di emergenza ospedaliera: al limite di rottura”

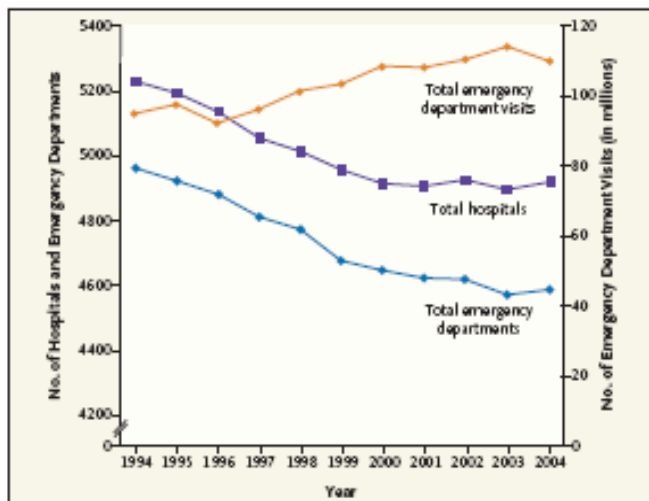
“Emergency Medical Services: ad un incrocio,”

“Pediatric Emergency Care: crescere fa soffrire”

(www.iom.edu/emergencycare).

Descrivono un sistema sovraccaricato che velocemente si avvicina ai limiti.

Durante gli ultimi 10 anni ai reparti di emergenza le chiamate sono aumentate di 26%, mentre il numero dei dipartimenti di emergenza è diminuito del 9% e gli ospedali hanno chiuso 198.000 letti di degenza.(vedere il grafico).



Trends in Emergency Department Visits, Number of Hospitals, and Number of Emergency Departments in the United States, 1994–2004.

Più numerosi sono i pazienti che hanno bisogno di cura e minori le risorse; è inevitabile che i servizi di emergenza siano sovraccaricati. Nel 2002, un'indagine del Lewin Group ha evidenziato che il 90% dei Trauma Center di livello I e gli ospedali con più di 300 letti di degenza stavano funzionando al di sopra delle potenzialità. Quando un ospedale è pieno i pazienti nel dipartimento di emergenza che hanno bisogno di ricovero sono collocati nei corridoi e nelle "exam rooms" fino a quando non è disponibile un letto di degenza.

Questo occupa spazio, apparecchiature e personale che dovrebbe essere a disposizione per soddisfare le esigenze di accoglienza. I pazienti in condizioni critiche aspettano spesso più lungo perché le unità di cura intensiva sono le più carenti di letti.

Quando il sovraffollamento raggiunge pericolosi livelli, gli ospedali deviano spesso le ambulanze ad altro ospedale vicino, questo può fornire una breve dilazione per il personale assillato, ma esso prolunga i tempi di trasporto dell'ambulanza ed modifica i protocolli stabiliti di cura. Esso anche genera gli effetti che possono compromettere l'accesso alle cure in una intera città.

Poiché il sovraffollamento è limitato raramente ad un singolo ospedale, una decisione di deviare le ambulanze può far sì che anche altri ospedali seguano questa strada. Quando questo accade, in una città può avvenire per la sanità un meccanismo equivalente a un "rolling blackout."

Gli effetti del sovraffollamento dei reparti di emergenza sono esacerbata dalla scarsità nazionale di infermieri.

Alcuni ospedali hanno reparti permanentemente chiusi perché non possono reclutare sufficiente personale. I tassi di assenza per infermieri dell'emergenza sono tipicamente superiore a quelli dell'intero ospedale, perché il lavoro è più stressante.

Le scarsità dei medici sono un altro problema. I costi crescenti delle cure ed il timore di responsabilità legali per trattare i pazienti più a rischio hanno condotto i chirurghi più esperti a lasciare le chiamate dei dipartimenti di emergenza.

L'assenza di specialisti aumenta la frequenza delle deviazioni dell'ambulanza, perché gli ospedali non possono accettare determinati tipi di pazienti se non c'è nessun esperto disponibile per curarli.

Gli aspetti economici sottolineano queste tendenze. Quando il congresso ha promulgato il trattamento medico di emergenza e Legge di lavoro (EMTALA) nel 1986, tutti i cittadini negli Stati Uniti hanno acquisito il diritto alle cure in emergenza; ma nessun fondo economico fu assegnato per attuare questa legge. Non solo questo contribuì alla chiusura di molti dipartimenti di emergenza ma creò un meccanismo perverso per tollerare il sovraffollamento dei dipartimenti di emergenza e la deviazione delle ambulanze mentre continuavano le accettazioni in elezione.

Queste osservazioni non sono nuove, sono state documentate per anni da gruppi diversi, da varie associazioni.

Invece di intraprendere una azione decisiva per contrastare queste preoccupazioni, il governo federale le ha in gran parte ignorate. La sovrintendenza della assistenza ai traumi e ai sistemi di emergenza al livello federale è divisa in tre Ministeri (Department of Health and Human Services "DHHS", Trasporti e Sicurezza). Lavorano persone altamente capaci in queste agenzie, ma non hanno l'autorità per stabilire le priorità. I soldi non sono il problema. La spesa federale sul bioterrorismo e la preparazione all'emergenza nel DHHS è aumentata da \$ 237 milioni nell'esercizio fiscale del 2000 a \$ 9.6 miliardi durante l'esercizio fiscale 2006.

Durante lo stesso periodo il congresso ha eliminato il programma "Trauma-Emergency Medical Services System program". Soltanto il 4% del fondo del ministero della Sicurezza per la prima risposta nel 2002 e nel 2003 è stato diretto verso i servizi medici di emergenza.

Nei suoi rapporti il comitato dello IOM fa parecchie raccomandazioni per invertire queste tendenze.

Fra loro, cinque sono prioritarie.

Il comitato invita il governo federale a consolidare le funzioni dell'assistenza di emergenza in una singola agenzia del DHHS; Questo aumenterebbe la responsabilità, minimizzerebbe la

duplicazione degli sforzi e riempirebbe importanti lacune nel supporto federale. Un esame attento dei bisogni, inoltre, avanzerebbe la ricerca sulle cure di emergenza che ora sono orfane nel mondo bizantino delle agenzie federali di ricerca.

I governi statali dovrebbero promuovere la regionalizzazione dell'assistenza preospedaliera e della rete ospedaliera di emergenza e per la cura del trauma. Tale cooperazione interistituzionale potrebbe assicurare che i pazienti fossero portati all'ospedale giusto nel tempo giusto ed aiutare gli ospedali a assicurare la copertura dei dipartimenti di emergenza da specialisti a chiamata.

Il comitato invita gli ospedali a chiudere l'accettazione di pazienti nei reparti di emergenza e la diversione di ambulanze solo in casi estremi, come in situazioni di disastri.

Gli ospedali possono realizzare questo obiettivo adottando le tecniche di management e strategie per aumentare efficienza e migliorare il flusso dei pazienti. Il Centro per Medicare e Medicaid deve generare i motivi affinché gli ospedali spostino i pazienti al più presto ai reparti di degenza. La Joint Commission per l'accreditamento delle organizzazioni sanitarie può aiutare reintroducendo criteri forti che scoraggino il sovraffollamento dei reparti di emergenza.

Rinforzare la risposta ai disastri è una priorità chiave, indipendentemente se l'evento è causato da catastrofe naturale, terrorismo, o è una malattia contagiosa emergente.

Il comitato crede che la via migliore per prepararsi per i disastri sia generare un sistema di emergenza e un sistema di cura dei traumi che funzioni efficacemente ogni giorno.

Aspetti chiave della risposta ai disastri dovrebbero essere richiamati regolarmente nell'addestramento, formazione permanente e nelle credenziali dei professionisti dell'emergenza. Per sostituire il sistema spezzettato e sovrapposto che abbiamo oggi lo IOM prevede un sistema di emergenza sanitaria coordinato, regionalizzato e responsabile capace di erogare le terapie salvavita a tutti coloro che ne hanno bisogno.

Spetta al congresso, al governo federale ed a tutti noi far divenire questa visione una realtà.

Come si vede i problemi sono simili. Però la più importante rivista scientifica americana si fa carico di affrontare questi problemi senza paura di pubblicare anche commenti fortemente critici sulle scelte politiche del governo federale e della efficienza delle organizzazioni statali.

Commento di Carlo Zanotti

Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. BMJ 2006; 333: 675-681. con editoriale di accompagnamento **Adverse reaction to intravascular contrast agent. BMJ 2006; 333; 663-4.**

L'obiettivo di questa review sistematica era quello di verificare l'efficacia di un pretrattamento nel prevenire l'evenienza di reazioni allergiche a mezzo di contrasto iodati. Spesso nella nostra attività di medici dell'urgenza ci troviamo nella situazione di richiedere indagini con l'infusione di mezzo di contrasto senza sufficienti notizie cliniche su eventuali eventi avversi occorsi al paziente. La selezione dei lavori pubblicati ha portato alla identificazione di 9 trials per un totale di 10.011 pazienti adulti. Solo in 3 lavori tra i criteri di esclusione vi era la allergia allo iodio. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: con premedicazione e con placebo. Le molecole utilizzate per la premedicazione sono state H1 antagonisti in 5 trial, cortisonici in altri 5, uno ha testato una combinazione anti-H1 e anti-H2. Curiosamente nessuno studio ha associato antistaminici e cortisonici. Sono stati poi suddivisi in due gruppi i sintomi lamentati dal paziente per distinguere quelli legati ad una reazione allergica da quelli "aspecifici".

I risultati:

- la premedicazione con steroidi ha portato ad una riduzione dall' 1.4% allo 0.4% dell'incidenza di sintomi respiratori e ad una riduzione dallo 0.9% allo 0.2% della contemporanea presenza di disturbi respiratori e alterazioni dell'emodinamica. Questi numeri portano alla conclusione che per proteggere un paziente da tale evenienza bisogna pretrattarne un numero variabile tra 100 e 150.

- anche il pre-trattamento con antistaminici ha portato ad una lieve riduzione di eventi avversi, in particolare di angioedema e orticaria.
- l'evenienza di reazioni rischiose per la vita è assolutamente rara. Nessun caso descritto tra gli oltre 10.000 pazienti coinvolti è deceduto o ha necessitato di RCP, prolungamento della degenza o ha riportato deficit neurologici.

Le conclusioni dedotte sono che mancano evidenze relative all'efficacia del pre-trattamento più utilizzato, ossia la combinazione di antistaminici e cortisonici. In ogni caso è dubbia la utilità di una premedicazione routinaria in termini di rapporto costo-beneficio e di rapporto n° da trattare/ eventi evitati, senza tralasciare considerazioni sull'evenienza di eventi avversi farmaco-relati.

Mancano altresì dati sull'efficacia della premedicazione in pazienti con storia di atopia.

Evidenze vi sono a favore dell'utilizzo di mezzi di contrasto non-ionici

L'editorialista si sofferma sui risultati di due studi. Uno aveva pre-trattato i pazienti (48h e 12h prima) con metilprednisolone 16 mg: si è osservata una riduzione delle reazioni "gravi" del 60% ma anche un decesso legato alla somministrazione di corticosteroidi. L'inserimento di questo caso nell'analisi statistica rendeva globalmente più sicura la somministrazione del contrasto senza alcuna premedicazione. L'altro studio osservava una evenienza di eventi avversi dello 0,32% con l'infusione di mdc iodato da solo, dello 0.25% con premedicazione ma solo dello 0.01% utilizzando mdc non-ionico da solo, senza premedicazione.

Commento di Paolo Mulè

• **Lavori**

Monitoring Intervention Programmes for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in a Mixed Urban and Rural Setting. Resuscitation 2006;71:180-187.

Pochi i dati di casistiche italiane sui dati di sopravvivenza dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero. In questa analisi riportati i risultati di attività di 10 anni relativamente all'attività di recupero dall'arresto cardiaco in una realtà provinciale (Azienda USL di Forlì). In particolare sono state verificate le principali variabili associate alla sopravvivenza e i possibili vantaggi dell'implementazione del modello tradizionale Emergenza 118 con un modello alternativo, che prevede l'impiego sul territorio di defibrillatori automatici utilizzabili da personale non sanitario.

Lo studio includeva tutti i soggetti rianimati per un arresto cardiaco testimoniato e di origine cardiaca negli anni compresi fra il 1999 e il 2004 nell'area dell'Azienda USL di Forlì. L'organizzazione ha previsto l'implementazione del sistema con defibrillatori automatici sul territorio a partire dal 2002. Le variabili testate per verificare la associazione con la sopravvivenza così come i tempi di intervento sono stati studiati così come previsti dalle raccomandazioni fornite dalla Convenzione di Utstein. Le variabili in grado di predire un outcome favorevole per i pazienti (Overall Performance Category 1-2) sono state verificate attraverso l'analisi logistica.

I risultati hanno documentato che l'incidenza del fenomeno arresto cardiaco è di 27 eventi per 100,000 abitanti per anno (Intervallo di confidenza 95% da 18 a 38). Un ritmo defibrillabile è risultato presente nel 50.3% dei casi (241 /479 casi). Dopo la rianimazione cardio-polmonare, in solamente 55 soggetti (11.5%) si è ottenuto un outcome favorevole alla dimissione e di questi solo 38 (7.9%) hanno mantenuto un outcome favorevole ad un anno di distanza dall'evento. Il tempo di trattamento (dall'attivazione del servizio 118 all'inizio delle manovre rianimatorie) è risultato peraltro maggiore nei soggetti trattati dal Sistema 118 (tempo mediano 8 min, range interquartile 6-10; 467 casi) rispetto a quelli trattati da personale non sanitario con defibrillatore automatico (6 minuti, range interquartile da 4 a 8 minuti; 13 casi; P <0.013). L'implementazione con una rete di defibrillatori automatici utilizzabile da personale non sanitario ha comportato un vantaggio in termini di vite recuperate di appena 1 soggetto recuperato su 171,000 abitanti in 2 anni di attività. Le variabili in grado di predire un outcome favorevole sono risultate: il sesso maschile, la giovane

età, il riscontro alla presentazione di un ritmo defibrillabile, un basso numero di defibrillazioni praticate, l'assenza di ipertensione, di una storia di malattia coronarica, o di insufficienza ventricolare sinistra.

Le conclusioni indicherebbero che in una realtà di tipo provinciale, quale quella dell'USL di Forlì, la sopravvivenza per arresto cardiaco extra-ospedaliero dipende da variabili comunemente note. Il numero di soggetti recuperati grazie all'implementazione del Sistema Emergenza 118 con una rete di defibrillatori utilizzabili da personale non sanitario è risultata esigua e purtroppo al di sotto delle aspettative. Ragionando in termini di allocazione di risorse all'interno di un'organizzazione sanitaria si impone una riflessione sull'opportunità di utilizzo di tali strategie alternative.

Commento di Andrea Fabbri

Implications of the Failure to Identify High-Risk Electrocardiogram Findings for the Quality of Care of Patients With Acute Myocardial Infarction. Results of the Emergency Department Quality in Myocardial Infarction (EDQMI) Study Circulation 2006; 114:1565-1571.

Studio diventato rapidamente popolarissimo soprattutto negli USA. La corretta interpretazione iniziale dell'ECG rappresenta l'elemento nodale per un'appropriata gestione in urgenza del paziente con sospetta sindrome coronarica acuta. Purtroppo in questi soggetti è altrettanto nota la frequenza di errate interpretazioni da parte del medico dell'Urgenza. L'obiettivo di questo studio era verificare nei soggetti con infarto miocardico acuto la presenza di aspetti elettrocardiografici di elevato rischio e se tale errore di interpretazione si associava ad un errato percorso di cura.

In questo studio retrospettivo in soggetti afferiti a 5 DEA di California e Colorado dal Luglio 2000 al Giugno 2002 con diagnosi confermata di infarto miocardico acuto (1.684 casi) è stato verificato il numero di errori di interpretazione da parte del medico dell'urgenza relativamente alla lettura dell'ECG di presentazione degli aspetti: sotto-slivellamento ST, sopra-slivellamento ST, inversione dell'onda T.

All'analisi multivariata è risultata un'associazione fra errori di interpretazione ECG per aspetti ad alto rischio di sindrome coronarica acuta e terapia eseguita. Gli aspetti patologici all'ECG non sarebbero stati riconosciuti correttamente in ben 201 casi, corrispondenti al 12.1% dei casi.

Tali errori sarebbero risultati associati al mancato trattamento con aspirina nonostante le indicazioni (OR 2.13; 95%CI 1.51 – 2.94), l'impiego di B-bloccanti (OR 1.85; 95%CI 1.14 – 3.03), alla terapia riperfusiva (OR 7.69; 95%CI 3.57 – 16.67). In questi soggetti la mortalità ospedaliera è risultata superiore rispetto al gruppo con corretta interpretazione dell'ECG, seppure senza significatività statistica (7.9% vs. 4.9%)

Le conclusioni porterebbero alla dimostrazione che il fallimento nell'interpretazione dell'ECG in pazienti con infarto miocardico acuto da parte dei medici dell'Urgenza è un elemento nodale in quanto genera un percorso di cura in emergenza non appropriato.

Commento di Andrea Fabbri

A Prospective Evaluation of the Value of Repeated Cranial Computed Tomography in Patients with Minimal Head Injury and an Intracranial Bleed J Trauma 2006; 61: 862-867.

Nella pratica corrente la maggior parte dei soggetti con trauma cranico lieve e lesione emorragica intracranica riscontrata alla TC viene comunemente sottoposta a successivi controlli TC, indipendentemente dalle condizioni cliniche, allo scopo di verificare eventuali evoluzioni della lesione. Nonostante chiare indicazioni di questa procedura nei soggetti con deterioramento dello stato neurologico, nei casi con esame neurologico e clinico normale un approccio di questo tipo è oggetto di grandi discussioni.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare in modo prospettico l'utilità di un esame TC di controllo dopo una prima TC positiva in soggetti con esame clinico e neurologico costantemente normale.

Lo studio prospettico è stato eseguito su un gruppo consecutivo di soggetti adulti afferiti ad un DEA di I livello dal Luglio 2002 al Luglio 2003 per un trauma cranico lieve, definito per la presenza di una Glasgow Coma Scale >13, presenza di perdita transitoria di conoscenza e/o amnesia post-traumatica e una TC positiva per lesione emorragica intracranica. Tutti i soggetti studiati sono stati seguiti al follow up solo fino alla dimissione ospedaliera. Le variabili studiate sono state i dati demografici, la presenza di neurodeficit, gli aspetti radiologici relativi alle immagini TC. Gli outcome studiati prevedevano: il deterioramento neurologico, la necessità di un intervento neurochirurgico, il Glasgow Outcome Scale (GOS) alla dimissione.

Su 161 casi con TC positiva è stato sottoposto ad intervento neurochirurgico di craniotomia 1 soggetto, mentre 4 sono stati sottoposti al monitoraggio della pressione intracranica. Una TC di controllo a 24 ore è stata ripetuta in 130/161 casi, e in 99 (76%) casi con un esame neurologico sempre normale. Nessun soggetto è stato sottoposto a intervento neurochirurgico a seguito di una lesione evoluta alla seconda TC. In totale 15 soggetti sono stati sottoposti ad ulteriore studio neuro-radiologico, anche se in nessuna caso si è poi dimostrata un'evoluzione della lesione o si è reso necessario una modifica del percorso di gestione. In 1 solo caso si è verificato il decesso, ma per cause non dipendenti direttamente dal trauma cranico, mentre dei restanti 26 soggetti il 98% ha presentato un outcome favorevole (GOS > 3) alla dimissione. In questo gruppo di soggetti con trauma cranico e lesione intracranica il valore predittivo negativo di un esame neurologico negativo è risultato 100%. Questo significa che la ripetizione di una TC cerebrale in un soggetto con trauma cranico lieve e lesione emorragica, ma esame neurologico stabilmente normale ai controlli ripetuti, non risulterebbe indicata.

Commento di Andrea Fabbri

How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis? JAMA 2006; 296;2012-2022.

La rachicentesi correntemente utilizzata per il percorso diagnostico di sospetta meningite acuta, si può associare a complicazioni dipendenti dalla procedura stessa. In questa revisione critica è stato affrontato il problema del tipo di tecniche che riducono il rischio di effetti collaterali dipendenti dalla procedura stessa e le evidenze a sostegno dell'accuratezza delle analisi sul liquor cerebro-spinale per la diagnosi di meningite acuta dell'adulto.

L'analisi critica è stata eseguita utilizzando le principali banche informatiche Cochrane Library, MEDLINE (usando OVID e PubMed) dagli anni 1966 al Gen 2006, e EMBASE dal 1980 al Gen 2006 senza restrizioni legate alla lingua di pubblicazione. La selezione degli studi prevedeva tutti gli studi randomizzati su soggetti di età superiore a 18 anni, sottoposti a rachicentesi per conferma o meno del sospetto diagnostico di meningite acuta. Considerati anche tutti quegli studi il cui scopo era verificare l'accuratezza delle analisi chimico-fisiche e biochimiche sul liquor. Sono stati identificati 15 trial randomizzati. In 5 studi con 587 soggetti l'impiego di aghi cosiddetti "atraumatici" si è dimostrato a minor rischio di complicazioni rispetto a quelli tradizionali con una diminuzione del 12.3% (Rischio Relativo=RR) (95%CI 1.72% - 26.2%). Il reinserimento del mandrino prima della estrazione dell'ago determinerebbe una riduzione del rischio di cefalea dell'11.3% (95%CI 6.5% - 16.2%). I risultati di 4 studi con 717 soggetti non dimostrerebbero una maggior incidenza di cefalea nei casi mobilizzati subito dopo la procedura RR 2.9% (95%CI -3.4% - 9.3%). Sull'analisi biochimica 4 studi documenterebbero che un rapporto liquor/glucosio <0.4 aumenta la probabilità della diagnosi di meningite acuta 18 volte, il numero di leucociti >500/microL 15 volte, il livello di lattati >31.53 mg/dL 21 volte.

Le conclusioni indicherebbero che 1) aghi sottili e “atraumatici” riducono il rischio di cefalea, 2) si dovrebbe reinserire il mandrino prima di estrarre l’ago, 3) per evitare la cefalea dopo la procedura non sarebbe necessario un periodo di immobilizzazione a letto di qualche ora.

Commento di Andrea Fabbri

Rescuer fatigue: standard versus continuous chest-compression cardiopulmonary resuscitation. Academic Emergency Medicine 2006; 13: 1020-1026.

Si parla spesso della RCP con compressioni toraciche erogate in continuo in alternativa alla classica sequenza BLS. La critica più frequente riguarda la fatica che il soccorritore accusa senza le pause in cui si erogano le ventilazioni. In questo studio si è valutato l’impatto della fatica del soccorritore sull’efficacia del MCE utilizzando un manichino (Resusci Anne – Laerdal). Sono stati testati 53 studenti su una performance della durata di 9 minuti. Il primo end-point era il numero di compressioni efficaci (almeno 38mm di profondità) per minuto durante ciascuno dei 9 minuti. Gli end-point secondari erano il numero totale di compressioni, e quindi il ritmo, ed il numero di soste forzate per esaurimento del soccorritore. I risultati sono a favore del massaggio in continuo:

nei primi due minuti il numero di compressioni valide era significativamente superiore se erogate in continuo rispetto alla classica sequenza (86 vs 63 in media).

Nei minuti successivi non si osservavano differenze statisticamente significative e ciò portava ad osservare globalmente un maggior numero di compressioni valide nei 9 minuti quando erogate in maniera continua.

Risultati quindi significativamente superiori con il MCE erogato in continuo, anche se si osservava un maggior declino della performance con il passare dei minuti.

Commento di Paolo Mulè

The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. Emerg Med J 2006; 23: 764-68.

L’obiettivo dello studio era quello di verificare l’accuratezza diagnostica dell’albumina ischaemia – modified (IMA) alla presentazione di un paziente con sospetta SCA in termini di migliore stratificazione diagnostica e precocità della diagnosi rispetto alla troponina I. Sono stati studiati 277 pazienti alla cui sono stati dosati entrambi i markers alla presentazione e, solo la TnI, dopo 8 ore dall’inizio dei sintomi (valore di riferimento). Tutti i pazienti dovevano essere sintomatici per dolore toracico alla presentazione o essere diventati asintomatici da non più di due ore (la IMA cala di livello molto rapidamente), il dolore doveva essere iniziato da meno di 8 ore (una TnI negativa dopo 8 ore dall’esordio dei sintomi è un ottimo “rule out”) e presentare un ECG “normale” (esclusi cioè i classici segni ECGrafici che non abbisognano di una conferma diagnostica con i markers). I risultati sono stati deludenti.

- La sensibilità è risultata troppo bassa (dal 78 al 97% nei vari sottogruppi). Prendere decisioni cliniche sulla base della negatività dell’IMA alla presentazione del paziente (sens. 97%, miglior performance) avrebbe comportato la mancata diagnosi del 3% dei paz con infarto miocardico in atto.
- La specificità è addirittura disastrosa, con alto numero di falsi positivi. Solo il 12% dei pazienti con dolore toracico (poi risultati negativi al successivo controllo TnI) mostravano alla presentazione bassi livelli di IMA e TnI da permetterne la precoce dimissione. Il conseguente risparmio di tempo, unico ipotizzabile campo di utilizzo proficuo, era peraltro limitato ad una limitata proporzione di pazienti.

In conclusione non vi sono evidenze che supportino al momento un utilizzo dell’IMA di per se come marker decisionale. Si può solo ipotizzare un suo ruolo, data la buona predittività negativa, in strategie multimarkers.

Commento di Paolo Mulè

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

Effect of Intracoronary Transplantation of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Outcomes of Patients With Refractory Chronic Heart Failure Secondary to Ischemic Cardiomyopathy Am J Cardiol 2006; 98: 597-602

E' stato dimostrato per la prima volta nell'uomo, come precedentemente fatto in modelli animali, che il trapianto intracoronarico di cellule mononucleate midollari autologhe (BMMC) può migliorare la funzionalità cardiaca nell'insufficienza cardiaca allo stadio terminale.

Traumatic Brain Injury in Anticoagulated Patients. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care 2006; 60(3): 553-557.

Da questo lavoro emerge l'importanza di effettuare un INR e una TC cerebri in tutti i Pz scoagulati con trauma cranico; in tutti i soggetti con sovradosaggio ed in quelli con TC positiva per lesione traumatica è necessaria l'osservazione neurologica e va considerata la rapida ricoagulazione. Viene indicata inoltre la ripetizione di una TC a 12-18 ore o ogni volta che si rilevi un peggioramento neurologico.

Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes QJM 2006; 99 (4): 237-243.

La glicemia alta all'ingresso appare di maggior importanza rispetto ad un pregresso alterato profilo glicemico (studiato con la emoglobina glicosilata) nel predire la mortalità di Pz con sindrome coronarica acuta.

Working nights linked to lower risk of Parkinson's disease Am J Epidemiol 2006;163:726-730.

Una buona notizia (forse?) per chi lavora di notte (e quindi anche per i medici dell'urgenza): i turni di notte sono associati ad un ridotto rischio di sviluppare la malattia di Parkinson (anche dopo aggiustamento per età e abitudine al fumo).

Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006; 20;367: 1665-73.

L'associazione ASA + dipiridamolo appare più efficace della sola ASA nella prevenzione secondaria dello stroke.

Treatment of Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage on Preinjury Warfarin. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care 2006; 61(2): 318-321.

Interessante lavoro che dimostra come in assenza di un protocollo di terapia prestabilito poco importa arrivare più rapidamente ad una diagnosi nei Pz in terapia con warfarin e con emorragia intracranica.

Recensione a cura Luca Iaboli

Farma&Co

Composizione qualitativa e quantitativa - 238 pagine ben scritte, equilibrate.

Informazioni - Marcia Angell, Farma & Co, edizione Il Saggiatore, 16,5 €.

Informazioni sull'autrice - ex direttrice New England Journal of Medicine.

Forma - libro sull' "Industria farmaceutica: storie straordinarie di ordinaria corruzione".

Indicazioni terapeutiche - medici, personale sanitario, chiunque assuma una farmaco.

Posologia e modo di somministrazione – dopo un pasto leggero.

Controindicazioni – non indicato ai sostenitori della Pharma.

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso- una volta letto potrebbe modificare le vostre abitudini.

Effetti desiderati – come tutti i libri, può produrre interesse.

Casi clinici

Casi clinici di interazioni farmacologiche letali. A cura di **Luca Iaboli** e **Raffaella Butera** (Centro Antiveneni di Pavia) Tratto da “Deadly drug interactions” di A.Church, North Shore University Hospital, Manhasset, NY

Il medico d'urgenza ha la responsabilità di riconoscere e prevenire interazioni farmacologiche potenzialmente dannose (1). La stima è che circa il 2% degli accessi al PS sia per reazioni avverse da farmaci (2), ma alcune segnalazioni riportano valori oltre il 10% (3).

Statisticamente, se si assumono 6 farmaci differenti, si ha l'80% di probabilità di avere almeno un'interazione farmacologica (4).

Negli USA si stima che la metà delle persone sopra ai 65 anni assume, ogni settimana, almeno 5 farmaci differenti; 1 su 8 ne assume 10 o più. Con così tante persone che assumono così tante compresse, la possibilità di interazioni farmacologiche pericolose è più probabile che mai.

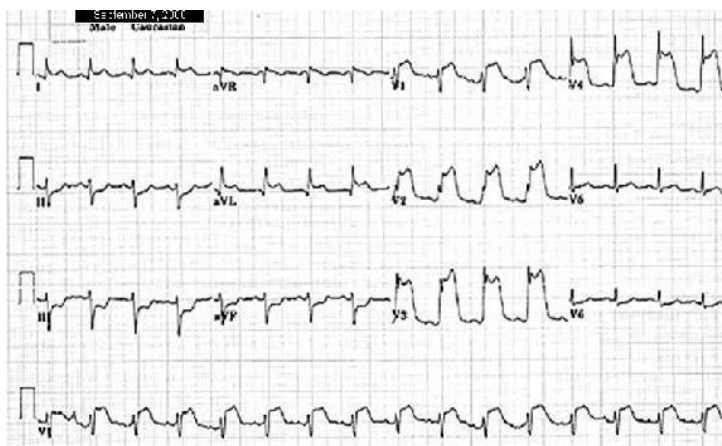
Il compito del medico di PS non è facile se, sommato alle altre 1000 cose da fare ed al poco tempo a disposizione, si aggiunge che una dettagliata anamnesi farmacologica è spesso difficile da ottenere dal paziente (5).

Una soluzione possibile è una maggiore attenzione al momento della prescrizione: molti eventi avversi sono prevedibili e potenzialmente evitabili. Perché non costruire un sistema intelligente: ogni volta che un medico somministra un farmaco che potenzialmente interagisce con un altro, il sistema lo avverte con un messaggio di allarme. Pensato e già attuato al MIT di Boston il programma è stato presto cestinato: date le molteplici interazioni di un farmaco con l'altro diventava praticamente impossibile prescrivere una terapia con più di tre farmaci.

Non resta che usare il buon senso, conoscere bene la farmacologia, seguendo un vecchio adagio secondo cui “non esistono farmaci sicuri, ma solo medici sicuri”.

Di seguito 7 casi: avete trattato varie patologie ma qualcosa è andato storto. Le soluzioni alla fine.

Caso 1: maschio di 29 anni con dolore toracico e modificazioni ECG. La PA è 180/100, la FC:100.

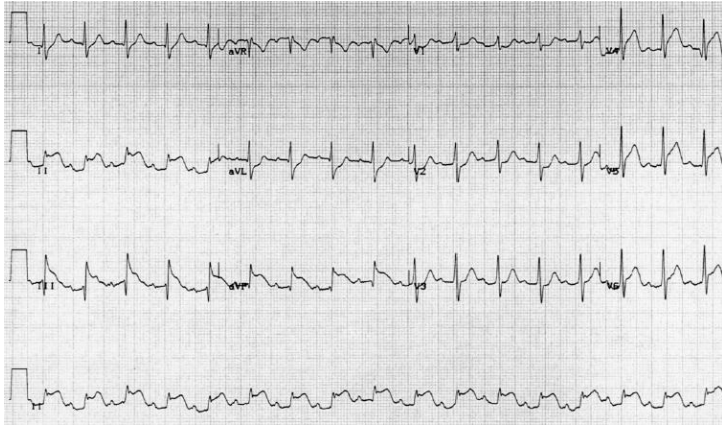


Vedete il tracciato ed iniziate il trattamento:

- 2 litri/min di O₂ via cannula nasale
- 1 cp di Nitroglicerina sottolinguale
- 1 cp Aspirina 500 mg
- Metoprololo 5 mg ev
- Nitroglicerina 10 microg/min
- Chiamate il cardiologo...

Ma i segni vitali si modificano: PA 230/145, FC: 129. Cosa è andato storto?

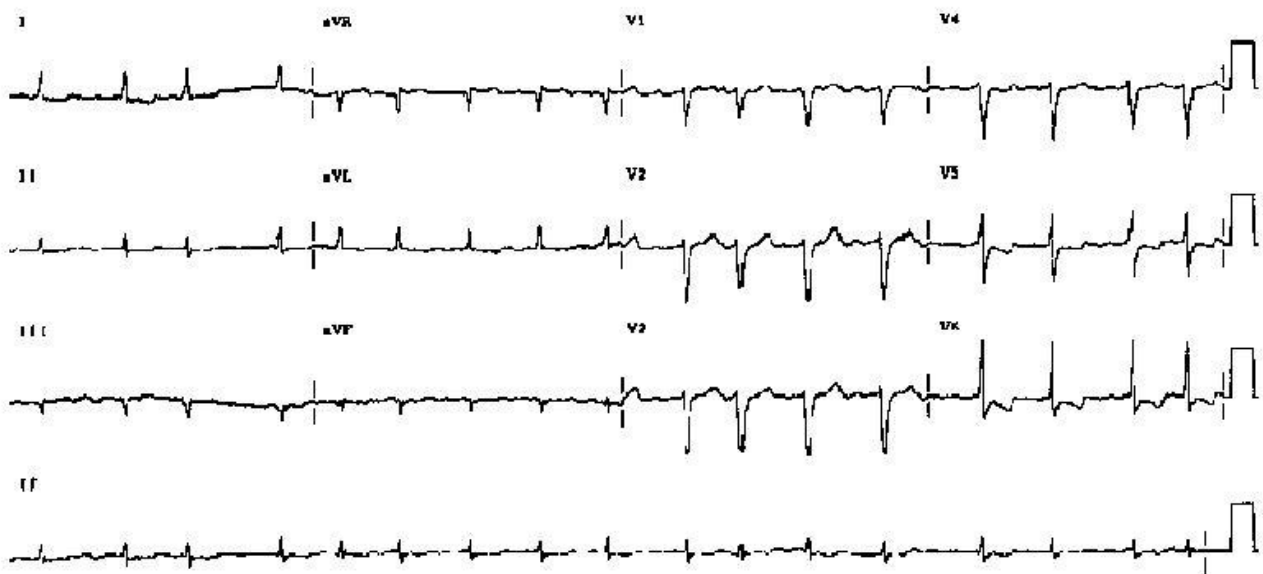
Caso 2: maschio di 49 anni con dolore toracico e modificazioni ECG. PA 170/90, FC: 110 Vedete il tracciato ed iniziate il trattamento:



- 2 litri/min di O₂ via cannula nasale
- 1 cp di Nitroglicerina sottolinguale
- 1 cp Aspirina 500 mg
- Metoprololo 5 mg ev
- Nitroglicerina 10 microg/min
- Chiamate il cardiologo...

... ma i segni vitali si modificano: PA 35/-, FC: 132. *Cosa è andato storto?*

Caso 3: una anziana signora, di 76 anni, che hai trattato 4 giorni fa per una bronchite con Claritromicina. La sua terapia: Coumadin, Digossina, Ramipril, Spironolattone e Colchicina. Oggi la signora lamenta nausea, vomito, ed ha avuto episodi lipotimici ed ipotensivi. Si esegue un ECG (vedi sotto). *Cosa è andato storto?*



Caso 4: una anziana signora, di 76 anni, a cui hai prescritto della Ciprofloxacina per un'infezione delle vie urinarie. Oggi torna in PS spaventata riferendo ematuria. Lamenta anche cefalea, è un po' pallida e sudata. Al monitor risulta un FA con frequenza di circa 118 bpm. La sua PA è 100/80. Hb= 9 g/dl, Ht = 27. La sua terapia: Coumadin, Digossina, Ramipril, Spironolattone e Colchicina. *Cosa è andato storto?*

Caso 5: una anziana signora, di 76 anni ... Da due settimane assume dell'Ibuprofene per il dolore a seguito di una caduta. Riferisce da ieri anoressia e malessere generale, oggi lamenta dolore addominali diffusi, cefalea, è confusa ed oligurica.

La sua terapia: Coumadin, Digossina, Ramipril, Spironolattone e Colchicina.

Al monitor: FA a 118 bpm. La Pressione arteriosa è 210/130. *Cosa è andato storto?*

Caso 6: una anziana signora, di 76 anni, che da 4 giorni assume Amoxicillina, Claritromicina e Lansoprazolo per un riscontro di infezione da H. Pylori.

La sua terapia: Coumadin, Digossina, Ramipril, Spironolattone e Colchicina.

Oggi lamenta febbre, diarrea profusa, mialgie, dolore addominale. Al monitor ECG: numerose episodi di extrasistolia sopraventricolare. Il laboratorio: glicemia 80, Azotemia 89, Creatinina 4.0, Na 134, K 4.9, è leucopenica e piastrinopenica. Nel decorso intraospedaliero sviluppa una insufficienza multiorgano e decede 1 settimana dopo.

Cosa è andato storto?

Caso 7: una ragazza di 34 anni (*ndr: probabilmente figlia dell'anziana signora*) con una storia di depressione, in trattamento con Fluoxetina, ed emicrania, che solitamente risponde al Nimesulide. Oggi l'emicrania non si risolve e si presenta in PS dopo aver assunto una cp di Sumatriptan. Nega malattie cardiache. Appare irrequieta ed agitata. I parametri vitali: FC 140 bpm, T = 38.2 C°. Nelle ore successive peggiora: accusa vomito e diarrea, ha allucinazioni, è confusa ed ha perdita di coordinazione... dopo circa 1 ora convulsiva. *Cosa è andato storto?*

| Soluzioni

Caso 1.

Bisogna considerare l'età del paziente. I β bloccanti hanno dimostrato di ridurre la mortalità in caso di IMA, con due eccezioni: ischemia dovuta a cocaina e angina di Prinzmetal (vasospastica).

A causa della teorico sviluppo di un stimolazione del recettore α non opposta, e correlate complicazioni, il corrente standard è di evitare β bloccanti in caso di IMA secondario a cocaina.

La cocaina stimola i recettori periferici α e β : il betablocco risulta in un'attività α non contrastata, che aumenta la vasocostrizione coronaria, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (6).

In generale il trattamento dell'ipertensione nel paziente che ha assunto cocaina è la sedazione con benzodiazepine; se il paziente continua ad avere valori di PA elevati nonostante la sedazione, si può ridurre la PA più aggressivamente con Nitroprussiato, Nitroglicerina o Fentolamina.

A proposito di β bloccanti: il Labetalolo ha un antagonismo sia α che β in rapporto 1:7, teoricamente con un insufficiente blocco α . L'Esmololo, β_1 selettivo, ad esordio rapido e breve durata d'azione, potrebbe avere un profilo più sicuro ed è stato proposto da alcuni:

Caso 2.

Anche in questo caso è da considerare età e sesso del paziente. Un'anamnesi non precisa o una reticenza del paziente non ci hanno fatto notare che il signore aveva assunto Sildenafil (Viagra).

I nitrati sono comunemente usati nella gestione della cardiopatia ischemica, migliorando il bilancio fra domanda e rifornimento di O₂ alleviano l'ischemia miocardica e l'angina.

Gli effetti del Sildenafil sono correlati tramite l'inibizione preferenziale della NO-cGMP (Ossido Nitrico-cGMP), tramite l'interazione con un recettore localizzato preferenzialmente nei genitali maschili/femminili (questa la ragione per l'assenza di significativi effetti cardiovascolari dopo assunzione per disfunzione erettile).

In presenza di nitrati o altri donatori di NO che attivano la via NO-cGMP nella cellule della muscolatura liscia che regolano la PA, il modesto effetto del Sildenafil può essere potenziato portando a una importante ipotensione (negli studi clinici associando Nitrati a Sildenafil la PA sistolica si riduce di 25-50 mmHg, la PA diastolica sino a 26 mmHg).

Il Sildenafil è controindicato in modo assoluto in pazienti che assumono nitrati.

Caso 3.

Gli esami: glucosio 104, Azotemia 29, Creatinina 1.4, Na 132, K 4.9, Digossina 4.8 ng/ml.

L'eritromicina è frequentemente causa di interazioni con altri farmaci metabolizzati dall'isoenzima CYP3A4. Circa il 10% della popolazione trattata con Digossina converte il farmaco nell'intestino in metabolici inattivi. La Claritromicina è il più attivo fra gli antibiotici macrolidi contro la specie

Eubacterium, comune nella flora batterica e primariamente responsabile dell'inattivazione della Digossina. La somministrazione di Claritromicina riduce l'Eubacterium, causando aumento dell'assorbimento di Digossina e aumento dei livelli sierici.

Caso 4.

Dal laboratorio: glicemia 104, Azotemia 29, Creatinina 1.4, Na 132, K 4.9, PT 38, INR 10.0.

La Ciprofloxacina è un antibiotico fluorochinolone di sintesi con un ampio spettro antibatterico. L'esatto meccanismo di interazione Warfarin-Fluorochinolone non è noto. Vari sono i meccanismi postulati: un'azione sulla flora intestinale, lo spiazzamento del Warfarin dall'albumina, l'interferenza con il metabolismo epatico tramite un'inibizione del citocromo P-450.

In figura 3 gruppi di antibiotici che interferiscono con il Warfarin in:

1- maniera molto probabile, alterano l'INR nel 75% dei casi (aumentano l'INR da 3-4 a ≥ 7.5)

2- maniera probabile, tramite la riduzione della flora intestinale che produce la vitamina K, occorrono alcuni giorni per determinare un aumento, soprattutto quando il paziente è malnutrito.

3- improbabile: un piccolo gruppo che ha poca probabilità di interferire con il Warfarin

Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
Cotrimoxazolo (TMP/SMZ)	Cefalosporine di 3° generazione	Cefalosporine di 1° generazione
Metronidazolo	Cefalosporine di 2° generazione	Tetraciline
Eritromicina, Claritromicina (questa meno della prima)	Fluorochinoloni diversi dalla Ciprofloxacina (Levofloxacina)	Penicillina, Amoxicillina, Ampicillina, Dicloxacillina, ...
Ciprofloxacina	Penicilline ad ampio spettro	Nitrofurantoina
“azoli”: Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo		

L'effetto è temporaneo e non vi è necessità di una variazione del dosaggio di Warfarin, ma si può considerare un monitoraggio più stretto dell'INR quando il paziente è in trattamento con antibiotici.

Caso 5.

Gli esami di laboratorio: glicemia 104, Azotemia 29, Creatinina 13.5, Na 132, K 4.9.

Le prostaglandine giocano un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi cardiaca, in pazienti affetti da scompenso cardiaco sinistro, e renale.

I FANS interferiscono con la produzione di prostaglandine e possono indurre o esacerbare in alcuni pazienti un'insufficienza cardiaca congestizia. I FANS inoltre antagonizzano l'azione dei diuretici e degli ACE-inibitori, degli inibitori dell'Angiotensina II (Sartani), e possono aumentare il rischio di insufficienza renale indotta da ACE-i.

Il pericolo, soprattutto in pazienti anziani, sta divenendo sempre più evidente. Secondo un recente allarme da parte dell'ADRAC–Australian Adverse, Drug Reaction Bulletin- si stima che l'utilizzo di uno o più farmaci di questi tre gruppi (ACE-i o Sartani, Diuretici, FANS), sia responsabile di più del 50% di insufficienza renale farmaco indotta (7).

La situazione può essere precipitata quando il paziente è disidratato, se viene aumentata la dose di diuretico, o se il paziente è stabile con due di questi farmaci e un terzo (FANS) viene aggiunto.

E' importante consigliare pazienti che assumono diuretici con Ace-i o Sartani di evitare i FANS, e che FANS con ACE-i siano usati con cautela in pazienti affetti da insufficienza renale.

Caso 6.

Il trattamento con Colchicina è molto efficace nella terapia della Gotta e della Febbre Mediterranea Familiare. Il problema principale è che l'effetto terapeutico (principalmente sui globuli bianchi) può determinare una tossicità potenzialmente letale se le concentrazioni plasmatiche diventano troppo alte. Una delle cause di elevazione è l'interazione con altri farmaci.

La Colchicina è il substrato della glicoproteina P (PGP), proteina transmembrana che elimina il farmaco

espellendolo nella bile, urine, intestino. Farmaci riportati essere causa di tossicità da Colchicina sono tutti inibitori della proteina PGP: Claritromicina, Eritromicina, Ciclosporina, Verapamil, Amiodarone, Diltiazem, Chinidina, Ketoconazolo. Un altro meccanismo sembra essere l'inibizione del citocromo P-450 3A4.

Caso 7.

Recentemente, 21/07/06, la FDA ha emesso un'avvertenza nell'associare farmaci antidepressivi a farmaci antiemicrania (8). Antidepressivi Triciclici, Litio, iMAO, SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina), SNRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina), e altri agenti serotoninergici (Fenfluramina), aumentano la trasmissione serotoninergica e possono contribuire a questa sindrome, il cui trattamento ottimale è la sospensione della terapia e di supporto delle funzioni vitali; dal punto di vista farmacologico possono essere utili il Periactin (Ciproeptadina), ed il Largactil (Clorpromazina); quest'ultimo dopo avere escluso nella diagnosi differenziale un'intossicazione da neurolettici e la Sindrome Neurolettica Maligna.

	Sintomi sindrome serotoninergica	
Alterazioni stato mentale Confusione (51%) Agitazione (34%) Ipomania (21%) Ansia (15%) Coma (29%)	Anormalità motorie Mioclono (58%) Iperreflessia (52%) Rigidità muscolare (51%) Irrequietezza (48%)	Gastrointestinale Nausea (23%) Diarrea (8%) Dolore addominale (4%) Salivazione (2%)
Cardiovascolare Tachicardia sinusale (36%) Ipertensione (35%) Ipotensione (35%)	Tremore (43%) Brivido (26%) Nistagmo (15%) Epilessia (12%)	Altre Sudorazione (45%) Pupille areattive (20%) Tachipnea (26%) Iperpiressia (45%)

- (1) Prybys KM. "Deadly drug interactions in emergency medicine." *Emerg Med Clin North Am.* 2004 Nov;22(4):845-63
- (2) Hafner JW Jr. "Adverse drug events in emergency department patients." *Ann Emerg Med.* 2002 Mar;39(3):258-67.
- (3) Yee JL, et al. "Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1990-5. Per una versione in italiano: Alessandro Oteri. "Visite di pronto soccorso correlate all'uso di farmaci in una popolazione di anziani." reperibile online al sito: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/060630-01.asp>
- (4) Wayne K. Anderson, Dean, State University of New York School of Pharmacy.
- (5) Gary M. Vilke, et al. "Emergency Department knowledge of Medications." *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 19, No. 4, pp. 327-330, 2000
- (6) Pozner CN, et al. "The cardiovascular effects of cocaine." *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 29, No. 2, pp. 173-178, 2005
- (7) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, August 2003, 22(4): 14-15
- (8) www.mayoclinic.com/health/drug-watch/DrugWatch