

n° 66 giugno 2007

indice

Review ed editoriali

- In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. Claudio Sandroni, et al. Intensive Care Med 2007; 33: 237-45
- Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Spahn D et al. Critical Care 2007, 11: R17
- Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Adams HP, et al. Stroke 2007; 38:1655-1711.

Lavori

- Cardiac monitoring of high-risk patients after an electrical injury: a prospective multicentre study. Bailey B, Gaudreault P, Thivierge RL. Emerg Med J 2007; 24: 348-352.
- How effective are rapid access chest pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. Sekhri N et al. Heart 2007;93:458-463.
- Outcome after out-of-hospital cardiac arrest in a physician-staffed emergency medical system according to the Utstein style. Estner HL et al. Am Heart J 2007;153:792-799.
- Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Arrich J, et al. Crit Care Med 2007; 35:1041-1047.
- Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. Zarich SW, Nesto RW. Circulation 2007; 115: 436-439.
- Efficacy of Communication Skills Training for Giving Bad News and Discussing Transitions to Palliative Care. Anthony L. Back, et al. Arch Intern Med 2007; 167: 453-460
- Extreme leukocytosis in the emergency department. Y.R. Lawrence, et al. QJM 2007; 100: 217-23
- Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Hylek EM. Circulation. 2007;115:2689-2696.
- Chronic health conditions and survival after out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. Carew HT. Heart 2007; 93: 28-731
- Atropine: re-evaluating its use during paediatric RSI. Bean A, Jones J. Emerg Med J 2007; 24: 361-362

In breve

- Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. Rau BM et al. Arch Surg. 2007; 142(2): 134-42.
- Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. Lau JY et al. N Engl J Med. 2007; 356(16): 1631-40.
- Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. Patti G et al. J Am Coll Card 2007; 49:1272-1278
- Routine Upstream Initiation vs Deferred Selective Use of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes The ACUITY Timing Trial. Gregg W. Stone et al JAMA 2007; 297: 591-602.

Aggiornamenti

- Considerazioni del cardiologo clinico dopo le raccomandazioni FDA sull'utilizzo degli stent medicati (DES) a cura di Alessandro Carbonaro
- Sedazione Procedurale a cura di Alessio Gamboni

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@asl3.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² andrea.fabbri@formulatre.it Rodolfo Ferrari³ dr.rofer@libero.it Paolo Groff⁴ p.groff@virgilio.it Luca Iaboli⁵ liaboli@hotmail.com Rita Previati⁶ preri@libero.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 Faenza, ⁴DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna, ⁵DEA Reggio Emilia, ⁶DEA Ferrara

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

- **Review ed editoriali**

In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. Claudio Sandroni, et al. **Intensive Care Med 2007; 33: 237-45**

Nell'organizzazione di un adeguato, rapido ed efficace sistema intra-ospedaliero di resuscitazione per arresto cardiaco esistono diversi aspetti critici sui quali incidere per il miglioramento del sistema stesso. L'arresto cardiaco intra-ospedaliero (IHCA) ha incidenza di 0,175 eventi per letto ospedaliero all'anno, ovvero 1 – 5 casi per 1000 pazienti ammessi. La sopravvivenza immediata (ROSC) è gravata da una mortalità del 25 - 67% dei casi nelle 24 ore; la sopravvivenza alla dimissione si ha mediamente nel 20% (0 – 42%) dei casi. Fattori prognostici negativi per l'esito di IHCA si trovano a livello anagrafico, etnico e sociale (soggetti in età avanzata, di sesso maschile, di colore) o secondo patologia (sepsi, insufficienza renale, neoplasia metastatizzata, stroke), tuttavia non è possibile identificare a priori (secondo variabili pre-arresto) con sufficiente precisione il singolo individuo destinato a rispondere favorevolmente o meno alla RCP. Nell'IHCA il primo identificato è un ritmo defibrillabile solo nel 20 – 35% dei casi (probabilmente poiché la causa sottostante è l'ipossia o l'ipotensione, rispetto agli eventi extra-ospedalieri più spesso innescati da fatti ischemici). La sopravvivenza è anche "tempo dipendente": maggiore quando le manovre di RCP siano intraprese entro 1 minuto dall'arresto (33% vs 14%) e quando nei ritmi defibrillabili la prima scarica sia fornita entro 3 minuti (38% vs 21%), minore secondo durata dell'arresto (quindi per cause meno facilmente reversibili e con maggiori tempi di danno da ipossia ed ipoperfusione). Migliore esito presentano in casi di IHCA nelle unità di terapia intensiva (ICU): benché qui siano usualmente ricoverati pazienti "critici", vari fattori (mezzi di monitoraggio, possibilità di testimoniare l'arresto, disponibilità di personale addestrato in ALS, età più giovane, selezione dei soggetti da non sottoporre a manovre di RCP: DNAR) possono spiegare il dato. Minore sopravvivenza si osserva nei casi di IHCA che si verificano nelle ore notturne, verosimilmente per le minori possibilità di assistenza (sia di personale, che organizzativa, che di mezzi; minore possibilità di testimoniare l'evento, maggiori tempi di intervento di un'equipe addestrata, minore presenza di famigliari e medici in servizio che possano optare per l'approccio mirato DNAR). Relativamente al recupero funzionale, i casi con soddisfacente performance cerebrale o comunque indipendenti nelle attività quotidiane alla dimissione sono l'85.1% (rispetto al 91.4% all'ammissione); secondo altri studi l'83% è dimesso "intatto" dal punto di vista cognitivo (75% autosufficiente).

Come migliorare il trattamento dell'IHCA? Spesso l'IHCA non è un evento né improvviso né imprevedibile: un deterioramento delle condizioni (respiratorie, mentali, emodinamiche) nelle 8 ore precedenti è descritto fino all'84% dei casi (in uno studio, secondo l'opinione di esperti, il 61.9% degli IHCA era considerato evitabile, soprattutto nei reparti di degenza ordinaria rispetto alle ICU). Il Medical Emergency Team (MET, costituito da personale medico ed infermieristico specificamente formato) nasce per essere allertato già in condizioni di deterioramento clinico; è quindi attivo sia nella prevenzione che nel trattamento dell'IHCA; alcune esperienze hanno documentato riduzione dell'IHCA (riduzione di rischio relativo del 65%), di mortalità dopo IHCA (56%) e complessiva mortalità intra-ospedaliera (88%); effetti indiretti dell'organizzazione fondata sul MET sono anche la formazione nei confronti del personale dei reparti di degenza ordinaria e l'aumento dei casi di DNAR; in altre esperienze si è invece avuto un aumento indiscriminato di attivazioni del MET senza che ne conseguisse alcun vantaggio. Spesso l'IHCA è considerato l'evento finale previsto della storia di malattia, infatti solo nel 5 – 31% dei casi vengono intraprese le manovre di RCP. La fase della formazione si conferma essere di primaria rilevanza, con risultati in termini di sopravvivenza (37.5% quando coinvolto personale infermieristico addestrato in ALS, 10.3% senza formazione ALS). Altro aspetto essenziale è quello della precocità di intervento: uno studio sui risultati pre- e post-introduzione della defibrillazione precoce per IHCA con ritmi defibrillabili ha mostrato un aumento della sopravvivenza dal 2.2 al 15.6%; altri dati sull'utilizzo del DAE nei reparti senza monitor, evidenziano un 69% di ROSC e 46% di sopravvivenza alla

dimissione. Riguardo alla fase post-arresto, pur con risultati non univoci, gli aspetti che più hanno meritato attenzione sono l'applicazione di ipotermia moderata nelle prime 12-24 ore e l'ottimale controllo della glicemia mediante terapia insulinica.

Commento di Rodolfo Ferrari

Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Spahn D et al. Critical Care 2007, 11: R17

Con il seguente articolo si prendono in esame le raccomandazioni relative alla gestione del sanguinamento acuto nel trauma, basate su una revisione sistematica della letteratura ad opera di una "Task Force for Advanced Bleeding Care Trauma" fondata nel 2005, con l'utilizzo di un gruppo multidisciplinare di esperti europei e del GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation).

Nonostante il miglioramento della gestione del trauma, il sanguinamento incontrollato contribuisce al 30-40% delle morti correlate al trauma, ma ne è anche la causa precoce più prevedibile.

Nel trauma si definisce sanguinamento massivo la perdita di un volume di sangue in 24 ore o di 0.5 volumi in 3 ore, spesso associato ad un danno vascolare e ad una coagulopatia.

In sintesi, i messaggi chiave sono i seguenti:

- si dovrebbe minimizzare il tempo intercorrente tra il trauma e l'operazione per i pazienti che necessitano di un trattamento chirurgico di controllo del sanguinamento (grado 1A) e per pazienti in shock emorragico con una sorgente nota di sanguinamento, anche qualora le manovre rianimatorie iniziali siano state efficaci (grado 1B); tempo limite di stazionamento nel DEA 60 minuti
- pazienti con shock emorragico da fonte sconosciuta di sanguinamento dovrebbero essere sottoposti ad una ulteriore valutazione sia laboratoristica che strumentale, al fine di individuare tale fonte (ecografia mirata, TC, dosaggio dei lattati e/o deficit di basi)
- un approccio chirurgico delle lesioni è essenziale nei pazienti gravemente danneggiati e può includere la chiusura e stabilizzazione dell'anello pelvico quando lesionato (grado 1B), seguito da una embolizzazione per via angiografica o il controllo chirurgico del sanguinamento, compreso il packing
- Queste linee guida rivedono anche quali sono i corretti target fisiologici da raggiungere e suggeriscono le dosi di emoderivati e fattori della coagulazione nel paziente traumatizzato sanguinante

Mi soffermerò ora su alcune delle raccomandazioni che più possono essere di aiuto al medico di medicina di emergenza-urgenza.

I. Rianimazione iniziale e prevenzione di un ulteriore sanguinamento

Una pressione sistolica < 70 mmHg sembrerebbe essere predittiva di una successiva coagulopatia, anche se non ci sono evidenze relative a quanto la severità del sanguinamento iniziale possa alterare la coagulazione. Così come non sappiamo se un controllo iniziale, nelle manovre rianimatorie, dell'equilibrio acido-base, possa preservare una corretta funzione coagulatoria.

II. Diagnosi e monitoraggio del sanguinamento

- Si raccomanda di stimare l'entità dell'emorragia post traumatica utilizzando il sistema di grading dell'American College of Surgeons (ACS-ATLS) (*grade 1C*).

Una valutazione della tipologia del trauma (trauma penetrante vs blunt trauma) e della gravità del sanguinamento è utile per determinare quale paziente necessita di un approccio chirurgico più precoce e per identificare il paziente a rischio di coagulopatia.

- Si suggerisce inoltre di non iperventilare e di non utilizzare una eccessiva PEEP nella ventilazione di un paziente con una severa ipovolemia post traumatica (*grado 2C*); (miglioramento dell'output cardiaco con PEEP < 5mmHg nelle cavie e maggior sopravvivenza nei pazienti ipoventilati)
- Si raccomanda un'eco-FAST per l'individuazione di liquido libero nei pazienti con sospetto trauma del torso (*grado 1B*).

- Si raccomanda che pazienti con una raccolta intraddominale significativa all'eco FAST ed instabilità emodinamica vengano sottoposti urgentemente a stabilizzazione chirurgica (*grado 1C*).

L'eco FAST ha una elevata specificità (97%) ed accuratezza (92-99%), ma una bassa sensibilità per le piccole raccolte. Tuttavia la sensibilità dell'eco-FAST nei pazienti ipotesia ($Pas < 90$ mmHg) con fluido intraddominale libero, raggiunge il 100%.

Nei pazienti stabili invece, nonostante i riscontri clinici ed ecografici, è opportuna l'esecuzione di una successiva MSCT (multi slice spiral computed tomography).

- Si raccomanda di non utilizzare un unico valore di ematocrito come marcatore di sanguinamento (*grado 1B*).

Il decremento seriale dei valori di ematocrito potrebbe riflettere un sanguinamento continuo ed è dunque potenzialmente utile nel monitoraggio, ma il paziente con un sanguinamento significativo potrebbe mantenere i suoi valori di ematocrito anche su dosaggi seriali.

- Si raccomanda la misura dei lattati sierici come test sensibile nella stima e monitoraggio del sanguinamento e dello shock (*grado 1B*).

La sopravvivenza di pazienti nei quali il lattato tornava nel range di normalità in 24 ore (< 2 mmol/l) era del 100%; scendeva al 78% se la normalizzazione avveniva in 48 ore; e al 13,6% in quei pazienti nei quali il lattato rimaneva oltre i valori di normalità per più di 48 ore (sviluppo di danni d'organo post traumatici).

- Si raccomanda la valutazione del deficit di basi come test sensibile a stimare e monitorare l'estensione del sanguinamento e dello shock (*grado 1C*).

Il deficit di basi si ottiene dall'EGA ed è una stima indiretta dell'acidosi tissutale globale data da un'alterata perfusione. È un parametro prognostico per complicanze post traumatiche e morte. Sono state individuate 3 categorie di deficit: medio (3-5 mEq/l); moderato (6-9 mEq/l); e severo (> 9 mEq/l). Queste individuano la gravità di ammissione del paziente, la necessità di trasfusione nelle prime 24 ore ed il rischio di danno d'organo post traumatico. È inoltre utile valutare quali indicatori prognostici indipendenti i valori di lattato ed il deficit di basi. Tale dosaggio è appropriato sia nell'anziano che nel bambino, dove il cut-off di allarme è 5 mEq/l

III. Rapido controllo del sanguinamento (trattamenti chirurgici)

Chiusura dell'anello pelvico e stabilizzazione (*grado 1B*) e precoce embolizzazione angiografica o controllo chirurgico del sanguinamento, packing incluso (*grado 1B*). Il sanguinamento arterioso da fratture del bacino può essere letale, ma anche quello venoso può essere devastante (mortalità dal 30 al 40% per grave rottura dell'anello pelvico ed instabilità emodinamica). Nei pazienti "dissanguati" può essere impiegato, in aggiunta, il clampaggio dell'aorta (*grado 1C*).

IV. Ossigenazione dei tessuti, tipologia dei fluidi, ipotermia

- Si suggerisce il mantenimento di un valore pressorio target di 80-100 mmHg, fino a che il sanguinamento maggiore non venga fermato ed in assenza di trauma cerebrale (*grado 2C*).

Nei traumi penetranti esiste il concetto di "ipotensione permissiva", che preserverebbe da un improvviso incremento di pressione nelle sedi di ferita con rischio di lavaggio dei coaguli, emodiluzione dei fattori della coagulazione e raffreddamento del paziente.

Non ci sono invece differenze significative tra somministrazione aggressiva di fluidi o rianimazione a bassi volumi di fluidi nei pazienti con trauma non penetrante. L'approccio a basso volume è controindicato nel trauma cerebrale e spinale (per la necessità di perfondere adeguatamente le strutture nervose). La trasfusione di Hb è indicata per mantenere valori tra 7 e 9 g/dl.

- Si suggerisce l'impiego di cristalloidi nel trattamento iniziale dei pazienti emorragici. I colloidali possono essere aggiunti successivamente (*grado 2C*).

Una recente meta-analisi non mostrerebbe differenze come mortalità tra l'impiego iniziale di colloidali o di cristalloidi. L'uso di soluzioni ipertoniche ridurrebbe la pressione intracranica nei traumi cranici, ma non vi sarebbero differenze nelle funzioni neurologiche a 6 mesi dopo il trauma.

- Si raccomanda di coprire il capo ed evitare la dispersione di calore, onde raggiungere una normotermia (*grado 1C*).

Una meta-analisi sembrerebbe confermare un out-come migliorativo e funzioni neurologiche meglio preservate con una modica ipotermia nel trauma cranico, soprattutto nei pazienti con GCS tra 4-7 all'ammissione.

V. Gestione del sanguinamento e della coagulazione

- Si raccomanda un target di Hb tra 7-9 g/dl (*grado 1C*).

Non esistono differenze significative tra un regime trasfusionale restrittivo (trasfusione se Hb < 7g/dl) ed uno liberale (trasfusione se Hb < 10g/dl) in termini di benefici sul danno d'organo multiplo. Unica eccezione il trauma cranico, dove è preferibile il secondo regime, anche se non vi sarebbero miglioramenti sull'outcome neurologico.

- Si raccomanda il trattamento con plasma fresco congelato in pazienti con sanguinamento massivo o complicato da coagulopatia (PT o aPTT più di 1.5 sec). La dose iniziale raccomandata è dai 10 ai 15 ml/kg (*grado 1C*).
- Si raccomanda di mantenere i livelli di Plts >50.000/dl (*grado 1C*). Se vi è un danno d'organo multiplo o un trauma cerebrale o un sanguinamento severo è utile arrivare ad almeno 100.000/ml (*grado 2C*). Si può iniziare da 4 ad 8 sacche (*grado 2C*).
- Si raccomanda il trattamento con fibrinogeno concentrato o crioprecipitato se un sanguinamento significativo è accompagnato da livelli plasmatici di fibrinogeno < 1g/l. Si suggerisce una dose iniziale di fibrinogeno concentrato di 3-4g o 50mg/kg di crioprecipitato, che è approssimativamente equivalente a 15-20 unità in un uomo di 70 Kg. La ripetizione delle dosi può essere guidata dai livelli di fibrinogeno (*grado 1C*).
- Si suggerisce di usare agenti antifibrinolitici, come l'acido tranexamico (10-15mg/kg seguiti da una infusione di 1-5mg/kg per ora), fino a che il sanguinamento è stato adeguatamente controllato (*grado 2C*). E' suggerito l'utilizzo del fattore VII ricombinante attivato nei sanguinamenti maggiori da trauma non penetrante (dose iniziale di 200µg/Kg seguita da 2 dosi di 100 µg/Kg a 1 e 3 ore dopo la prima), ma con necessità di ulteriori studi (utilizzo "off-label").

Conclusioni. Spesso nel DEA, quando giunge un traumatizzato grave, si concentra un insieme di consulenti e personale che rende ancora più difficile gestire una situazione già di per sé complessa e confusa. L'importanza di seguire delle linee guida parte proprio dalla corretta "stadiazione di gravità" del paziente traumatizzato e con sanguinamento in atto, attraverso la valutazione ATLS (stima della severità dell'emorragia utilizzando i seguenti parametri: FC, PA, qualità del polso, FR, flusso urinario, stato mentale). Questo permetterà al medico dell'urgenza di agire in modo ordinato sul paziente, sul suo percorso diagnostico-terapeutico e sul coordinamento dei vari consulenti. I punti principali sottolineati in questo articolo sono:

- ricerca immediata della fonte di sanguinamento con eco FAST
- immediato intervento chirurgico nel paziente con significativa raccolta fluida intraddominale ed instabilità emodinamica
- TC nel paziente emodinamicamente stabile con sospetto sanguinamento dopo trauma del capo, torace e addome ad alta energia
- dosaggio dei lattati sierici
- dosaggio del deficit di basi, su cui impostare una corretta terapia rianimatoria
- target pressorio di 80-100 mmHg o almeno 100 mmHg se presente un trauma cerebrale
- target di Hb tra 7-9 g/dl

Solo così il medico del DEA potrà essere il vero leader nella gestione del traumatizzato, allo scopo di ottimizzare i tempi di gestione del medesimo e migliorarne il suo out-come.

Commento di Cristiana Smorgon

Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Adams HP, et al. Stroke 2007; 38:1655-1711.

Questo documento è una revisione delle evidenze disponibili sui principali aspetti di valutazione e trattamento dell'ictus cerebrale di natura ischemica. I destinatari di questo documento sono principalmente i medici d'urgenza e tutti gli operatori sanitari impegnati nel trattamento in emergenza dello stroke nelle prime 48 ore. Sono incluse anche informazioni fondamentali per gli amministratori delle organizzazioni sanitarie. I membri della commissione riuniti dall'American Heart Association Stroke Council's Scientific Statement Oversight con expertise provenienti da diverse aree, hanno preso in esame la letteratura disponibile al 2003 e utilizzando i livelli di evidenza sulla base della qualità degli studi pubblicati hanno formulato le linee guida.

La commissione concludendo il mandato ha evidenziato come il trattamento dell'ictus ischemico preveda un contributo di figure professionali molto diverse fra loro e coinvolge aspetti di trattamento mai testati in studi clinici controllati. Le linee guida prevedono step di trattamento con diversi livelli di raccomandazione che iniziano dalla prima valutazione del personale del soccorso territoriale fino alla valutazione all'interno delle strutture ospedaliere. La somministrazione endovenosa dell'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rPTA) è al momento il trattamento di maggiore efficacia disponibile per il trattamento in urgenza dell'ictus ischemico. Altri trattamenti, che prevedono l'infusione intra-arteriosa di agenti trombolitici o procedure di rivascolarizzazione meccanica, restano al momento solo opzioni alternative con buone prospettive future. La maggior parte delle raccomandazioni disponibili si fondano peraltro solo su un numero limitato di dati, per cui ulteriori studi sono necessari per confermarne la validità.

Necessaria la lettura integrale del testo.

Commento di Andrea Fabbri

• **Lavori**

Cardiac monitoring of high-risk patients after an electrical injury: a prospective multicentre study. Bailey B, Gaudreault P, Thivierge RL. Emerg Med J 2007; 24: 348-352.

In Letteratura è riportato che la maggior parte dei pazienti deceduti in conseguenza di una elettrocuzione, sono morti immediatamente dopo lo shock elettrico. Le aritmie tardive sono rare. Questo studio multicentrico si propone di individuare, fra i pazienti che accedono al DEA dopo uno shock elettrico, quelli che necessitano di monitoraggio elettrocardiografico perchè a rischio di sviluppare aritmie tardive e quelli che possono essere dimessi senza monitoraggio. Sono stati valutati 134 pazienti con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: attraversamento del torace da parte della corrente elettrica (dedotto dall'anamnesi o dalla collocazione dei marchi elettrici sulla cute), tetania > 1 secondo, perdita di coscienza, voltaggio > 1000V. Tutti i pazienti erano asintomatici nel DEA al momento della visita. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio con telemetria per 24 ore e sono stati ricontattati dopo 1 mese e 1 anno per accertare l'eventuale comparsa successiva di sintomi (palpitazioni, dolore toracico, infarto, perdite di coscienza).

La conclusione di questo studio, che può essere utile per il medico d'urgenza che si trova a gestire in Pronto Soccorso quei pazienti che riferiscono un contatto con corrente elettrica, è che i pazienti asintomatici, anche se hanno subito attraversamento transtoracico da parte della corrente elettrica e/o presentato tetania, con un ECG iniziale normale, non necessitano di un monitoraggio elettrocardiografico successivo, a meno che non abbiano avuto perdita di coscienza o la corrente

fosse ad alto voltaggio (> 1000V). Un limite però dello studio, riconosciuto dagli stessi autori, è il basso numero dei pazienti reclutati.

Commento di Rita Previati

How effective are rapid access chest pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. Sekhri N et al. Heart 2007;93:458-463.

Un rapido accesso a strutture dedicate è un elemento fondamentale nella diagnosi e trattamento in urgenza del dolore toracico. Negli ultimi anni si sono sviluppate in Europa organizzazioni dedicate alla gestione in urgenza di questo problema (le cosiddette *chest pain unit*). Al termine di ogni percorso di valutazione una parte dei soggetti viene dimessa senza ulteriori indicazioni ad effettuare un test provocativo, causa l'inconsistenza del rischio di patologia cardiaca acuta. La validità di questo assunto è tuttavia sconosciuto in quanto la probabilità di una diagnosi di angina dopo un percorso iniziale negativo non è stata mai verificata. Studi del passato sono limitati purtroppo dallo scarso numero di casi arruolati e da un breve periodo di follow up. In questo studio è stata verificata la prognosi di una vasta coorte di soggetti valutati per dolore toracico, senza che nessuno in precedenza avesse eseguito una valutazione cardiologica. Lo studio multicentrico di coorte prevede la valutazione di un gruppo di 8.762 soggetti afferiti nelle strutture di 6 ospedali Inglesi per dolore toracico: un totale di 6.396 dimessi con diagnosi di dolore toracico di origine non cardiaca mentre 2.366 con diagnosi episodica di angina, in assenza di una valutazione di tipo specialistico cardiologico ad un follow up medio di 2.57 anni (range interquartile 1.96 – 4.15).

Outcome principale: morte per malattia coronarica documentata attraverso ICD 10 I20 – I25, oppure sindrome coronarica acuta (infarto miocardio non fatale) (ICD 10 I21, I23), ricovero ospedaliero per angina instabile (I24.0, I24.8, I24.9). End-point successivi: decesso per altro motivo (ICD I20), morte per una patologia di tipo cardio-vascolare (ICD 10 I00-I99), infarto miocardio non fatale oppure ictus cerebrale non fatale (I60-I69).

I risultati documentano che nei soggetti con diagnosi di angina la mortalità a 3 anni per causa coronarica è risultata globalmente del 16,5% (95%CI 14.9% - 18.3%) confrontata con un 2.73% (95%CI 2.29% - 3.25%) nei soggetti con dolore toracico definito come di natura non cardiaca. La mortalità nei soggetti con angina, età <65 anni e normalizzata in rapporto al sesso è mostra una OR 3.52 (95%CI 1.98 – 5.07) nei soggetti di sesso maschile, e 4.39 (95%CI 1.14 – 7.64) nei soggetti di sesso femminile. Nei 599 soggetti deceduti per sindrome coronarica acuta, in ben 194 (32.4%) era stata fatta una diagnosi precedente di dolore toracico di natura non cardiaca. Questi ultimi soggetti confrontati con l'altro gruppo di soggetti con angina erano più giovani, presentavano sintomi non tipici per angina, erano più frequentemente di razza asiatica, avevano più frequentemente un ECG a riposo giudicato normale.

Le conclusioni indicherebbero che i percorsi delle organizzazioni tipo chest pain unit sono efficaci nell'identificare i pazienti con angina ad alto rischio di sindrome coronarica. Nonostante tutto deve essere noto che permane la necessità di: 1) ridurre al minimo il numero delle diagnosi inappropriate, 2) migliorare l'outcome dei soggetti dimessi con diagnosi di dolore toracico di natura non cardiaca perché questi in un terzo circa dei casi svilupperanno un evento cardiaco al follow-up.

Commento di Andrea Fabbri

Outcome after out-of-hospital cardiac arrest in a physician-staffed emergency medical system according to the Utstein style. Estner HL et al. Am Heart J 2007;153:792-799.

Nonostante la grande quantità di dati sui predittori di sopravvivenza nei soggetti trattati dopo un arresto cardiaco extra-ospedaliero, sono poche le informazioni disponibili sull'efficacia in termini di recupero, del vantaggio di impiegare mezzi con il medico a bordo. In questo studio prospettico, osservazionale su 539 soggetti consecutivi di età 63.9 (SD19.1) anni, 349 i soggetti di sesso maschile, trattati per arresto cardiaco extraospedaliero in una comunità nei pressi di Dachau

(Germany), 135.000 abitanti, negli anni 2000 - 2006, criteri di arruolamento Utstein. Outcome principale dello studio la sopravvivenza alla dimissione.

Su un totale di 412 soggetti trattati per un arresto cardiaco extraospedaliero, 180 (43.7%) sono stati recuperati e ricoverati mentre solo 47 (11.4%) risultano vivi alla dimissione. Le procedure di rianimazione cardio-polmonare sono state iniziate da un medico in 117 casi (28.4%), da personale non sanitario in 118 casi (28.6%), da personale sanitario in 177 casi (43.0%). I soggetti vivi alla dimissione sono risultati rianimati in 18 casi (18.6%) dal medico, in 13 casi (8.0%) da personale sanitario (P verso il trattamento del medico = 0.02) e in 16 casi (16.5%) da personale non sanitario (P verso il trattamento del medico = 0.8). In 105 casi di origine cardiaca trattati da personale non sanitario era presente un ritmo defibrillabile (34 casi: 32.4%). All'analisi logistica i predittori di sopravvivenza sono risultati: 1) un ritmo di presentazione di fibrillazione ventricolare, 2) un evento testimoniato, 3) tempi di intervento rapidi. L'unità di soccorso con il medico a bordo non risulta correlare con la sopravvivenza dei soggetti trattati e quindi sulla base di questo si ritiene di concludere che la presenza del medico a bordo nelle unità dell'Emergenza impegnate nel soccorso di soggetti con arresto cardiaco extraospedaliero non influenza la sopravvivenza dei pazienti trattati.

Commento di Andrea Fabbri.

Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Arrich J, et al. Crit Care Med 2007; 35: 1041-1047.

Esistono convinzioni sempre più diffuse che una moderata ipotermia, dopo la rianimazione cardiopolmonare di un soggetto in arresto cardiaco, migliori l'outcome del paziente; lo sostengono 2 studi randomizzati e una meta-analisi pubblicate. Alcune Organizzazioni del settore (ILCOR e ERC) sosterranno fortemente questo tipo di trattamento in tutti i casi al momento del ripristino di una circolazione spontanea (ROSC) successivo ad una fibrillazione ventricolare, al pari della commissione per la gestione dell'arresto cardiaco dell'American Heart Association (AHA) (raccomandazione di tipo IIA). L'*Hypothermia After Cardiac Arrest study group* (HACA), che dopo il termine dello studio randomizzato e controllato è stato ridefinito dal maggio 2003 come Cool Heart Registry, a partire dal 2004 è stato sospeso per volere dell'ERC e rinominato European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry (ERC HACA-R). Tale gruppo non ha previsto una revisione dell'ipotesi originale, ma solamente ha seguito gli sviluppi in termini clinici del trattamento originale proposto dall'ILCOR, secondo i presupposti originali.

Questo articolo rappresenta una revisione dei primi 650 casi inseriti nel protocollo di studio originale ERC HACA e può essere considerato una sorta di stato dell'arte per quanto riguarda i dati sull'effetto di un'ipotermia terapeutica dopo un arresto cardiaco. In particolare si tenta di dare risposta a 2 quesiti fondamentali: 1) Il trattamento è applicabile nella pratica clinica così come proposto nelle linee guida, in termini di tempi di applicazione, nella sequenza degli interventi al ROSC, nel tempo di raggiungimento dell'ipotermia, livello di ipotermia e riscaldamento successivo? 2) quali le conseguenze dell'impiego in termini di effetti indesiderati, complicazioni, mortalità, esiti a distanza al di fuori di un contesto di studio e cioè in un'applicazione clinica?

Per rispondere ai quesiti sono stati analizzati i dati di 650 soggetti provenienti da 19 realtà europee del registro trattati fra marzo 2003 e giugno 2005. In totale risultano trattati con ipotermia terapeutica moderata 462 soggetti (79%), mentre 347 (59%) sono stati sottoposti ad ipotermia con metodi endovenosi, 114 (19%) con sistemi tipo sacchetti di ghiaccio, sistemi di rinfrescamento con coperte, o liquidi freddi. Il tempo di ipotermia è risultato di 1,1 ora. Di tutti i soggetti trattati con ipotermia 15 casi (3%) hanno presentato un episodio emorragico, mentre 28 casi (6%) in almeno un'occasione un'aritmia entro 7 giorni dall'inizio del trattamento.

Le conclusioni di questa analisi documenterebbero che un'ipotermia terapeutica in questi casi è applicabile e sicura se utilizzata nella pratica clinica. L'incidenza degli eventi avversi sembrerebbe molto bassa e il tempo di raggiungimento dell'ipotermia addirittura più facilmente raggiungibile rispetto a quanto ottenuto negli studi pubblicati.

Commento di Andrea Fabbri

Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. Zarich SW, Nesto RW. *Circulation* 2007; 115: 436-439.

L'iperglicemia acuta è comune nei pazienti con STEMI anche in assenza di una anamnesi positiva per diabete. Si riscontra fino al 50% dei pazienti con diagnosi di STEMI, mentre un precedente diabete tipo 2 si riscontra solo nel 20-25% dei pazienti. Elevati valori glicemici e di emoglobina glicata all'ingresso sono indicatori prognostici indipendenti di mortalità e scompenso cardiaco sia a breve che a lungo termine. E' stato calcolato che per ogni 18mg/dl di aumento nella glicemia c'è un aumento del 4% di mortalità nei pazienti non diabetici. Quando la glicemia all'ingresso supera i 200mg/dl, la mortalità è simile sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici. Un indicatore prognostico di mortalità precoce ancora più attendibile della glicemia all'ingresso è la glicemia a digiuno il giorno successivo il ricovero. I pazienti che hanno sia una elevata glicemia all'ingresso sia una elevata glicemia a digiuno il giorno successivo hanno una mortalità 3 volte maggiore rispetto ai pazienti con valori glicemici nella norma.

- Effetti cardiovascolari della iperglicemia acuta nello STEMI. L'iperglicemia acuta è associata a numerosi effetti cardiovascolari avversi che contribuiscono ad una prognosi peggiore nello STEMI. Sono stati riscontrati: disfunzione dell'endotelio, iperattività piastrinica, attivazione di citochine pro-infiammatorie, incremento della lipolisi e degli acidi grassi liberi. L'aumentato stress ossidativo interferisce con la vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico e riduce il flusso coronarico a livello microvascolare. L'iperglicemia è correlata a una relativa insulinopenia, con conseguente ridotto uptake miocardico di glucosio e quindi ridotto substrato energetico: il miocardio è quindi costretto ad utilizzare acidi grassi anziché glucosio, con un processo ossidativo che richiede maggiore ossigeno rispetto alla glicolisi. Ne risulta che il miocardio, già ischemico in corso di STEMI, va incontro ad una crisi metabolica che ne incrementa ulteriormente l'ipossia.
- Trattamento aggressivo dell'iperglicemia nello STEMI e potenziali effetti cardiovascolari benefici dell'insulina. L'insulina endovena somministrata per normalizzare i livelli glicemici migliora l'outcome nei pazienti con STEMI e nei pazienti ricoverati nelle terapie intensive. Fra gli effetti cardiovascolari sono noti: vasodilatazione coronarica, incremento della funzione endoteliale, effetto anti-apoptosi cellulare, effetto antiossidante, effetto anti-infiammatorio, effetto anti-trombotico, diminuita produzione di trombossano e aumento della produzione di prostaciclina. La protezione miocardica ad opera dell'insulina appare essere indipendente rispetto agli effetti dell'insulina sul metabolismo del glucosio. Nell'uomo la somministrazione di insulina al momento della ripercussione ha un effetto anti-infiammatorio e riduce l'area infartuale. L'American College of Endocrinology raccomanda per i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva livelli glicemici < 110mg/dl. Meno specifiche sono le Linee Guida ACC/AHA, che però affermano che "stretti controlli glicemici durante e dopo lo STEMI riducono la mortalità acuta e a un anno".

Conclusione. L'iperglicemia acuta in corso di STEMI peggiora la prognosi sia nei diabetici che nei non diabetici, a causa degli effetti metabolici e microvascolari. E' dunque opportuno controllare la glicemia e trattare l'iperglicemia appena possibile in corso di STEMI, al fine di migliorare l'outcome sia a breve che a lungo termine.

Commento di Rita Previati

Efficacy of Communication Skills Training for Giving Bad News and Discussing Transitions to Palliative Care. Anthony L. Back, et al. *Arch Intern Med* 2007; 167: 453-460

Esistono modelli di riferimento validati e processi di formazione specificamente mirati al miglioramento della capacità da parte dei medici di comunicare informazioni ai pazienti; tra le tematiche particolarmente delicate sono le "cattive" notizie e ciò che riguarda le prospettive di trattamenti palliativi. In questo studio è stata valutata la capacità di modificare le tecniche di

comunicazione da parte dei medici, confrontando l'esito di colloqui in argomento oncologico (simulati con attori preparati ad hoc) sostenuti prima e dopo avere svolto uno specifico programma di formazione (Oncotalk, workshop di 4 giorni). L'approccio proposto seguiva alcune tappe considerate essenziali nel guidare il medico nell'acquisizione di varie tecniche ed abilità comunicative (illustrando una TC che documenta una recidiva di malattia o proponendo un piano di cura in assenza di prospettive di trattamento di documentata efficacia), così da saper accompagnare il paziente passo dopo passo nella rivelazione delle informazioni in modo sia "tecnicamente" corretto e comprensibile, che emotivamente "accettabile" e "sostenibile" (essendo quella emotiva una componente essenziale anche per la corretta consapevolezza alla base delle scelte personalizzate). Il livello di "skill" pre e post-Oncotalk è progredito nel caso delle cattive notizie dal 38 al 73%, nel caso delle cure palliative dal 30 all'86%. L'aspetto dell'empatia (e della sua espressione in modo verbalmente esplicito) è apparso fondamentale, sia per quanto sia rilevante, che per quanto possa essere suscettibile di migliorie. Tra i limiti dello studio vanno sottolineati in particolare la mancata valutazione delle tecniche non verbali di comunicazione, l'assenza di pazienti appartenenti a minoranze o con ridotto livello di istruzione, l'essersi rivolti a medici che si fossero proposti volontariamente (perciò fortemente motivati).

Commento di Rodolfo Ferrari

Extreme leukocytosis in the emergency department. Y.R. Lawrence, et al. QJM 2007; 100: 217-23

Studio osservazionale che ha riguardato 54 soggetti afferiti al DEA nei quali sia stata riscontrata leucocitosi estrema (definita come $> 25 \times 10^9/l$, cioè 25.000/mm³, in assenza di note patologie ematologiche) confrontati con un gruppo di 118 controlli comparabili per sesso ed età che si siano presentati al DEA nello stesso giorno o il giorno successivo presentando leucocitosi moderata ($12-25 \times 10^9/l$). I pazienti con leucocitosi estrema: provenivano più spesso dalle cosiddette nursing-homes (33% vs 13.6% nei controlli "moderati"); sono più di frequente (pur senza differenze significative) affetti da diabete mellito (29.6 versus 20.5%), in corso di terapia steroidea (14.8 vs 8.6%), di età relativamente più avanzata (80 anni vs 76); non presentano differenze nei parametri vitali (ed in particolare non emerge correlazione lineare tra temperatura e grado di leucocitosi; ciò punta l'attenzione sul fatto che la leucocitosi di per sé, in assenza di un corrispettivo clinico, possieda una valenza anche prognostica); mostrano una più spiccata neutrofilia (89 vs 82%) e piastrinosi (331 vs $272 \times 10^9/l$), hanno più spesso quadri radiologici del torace patologici (infiltrati 34.2 vs 11.9%) ed urinocolture negative (44.5 vs 32.3%; spesso hanno già ricevuto un trattamento antibiotico, nel 25.9 vs 11.3% dei casi). L'eziologia infettiva e l'esito in ricovero (per lo più in ambito internistico) prevalgono in entrambi i gruppi, ma sono predominanti nei soggetti con leucocitosi estrema (rispettivamente 74.1 vs 47.5% e 100 vs 79.7%), con maggiore durata della degenza (7.5 giorni vs 4.0), più frequente somministrazione di antibiotici (87.0 vs 57.6%) e più elevata mortalità (31.5 vs 12.7%). La maggiore mortalità nella leucocitosi estrema (per quanto il grado di leucocitosi non sia fattore prognostico indipendente) potrebbe dimostrare come questa possa essere anche un indice di disfunzione d'organo (come confermato dal rilievo di più elevati valori di creatinina sierica e ridotta saturazione periferica in ossigeno).

Commento di Rodolfo Ferrari

Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Hylek EM. Circulation. 2007;115:2689-2696.

La terapia con warfarin è certamente un caposaldo della prevenzione dello stroke nei pazienti portatori di fibrillazione atriale, anche se pare sotto impiegata nella pratica clinica. Gli aspetti relativi alle segnalazioni frequenti di eventi emorragici di fatto non rispecchiano la realtà clinica. I soggetti di età > 80 anni per esempio vengono raramente arruolati negli studi e inoltre pare che di fatto si faccia riferimento a quella fascia di popolazione senza problemi di interferenze o

intolleranze al farmaco. Lo scopo di questo studio è stato verificare la tollerabilità del warfarin in una coorte di soggetti anziani e con fibrillazione atriale. Dal gennaio 2001 al giugno 2003 sono stati arruolati un numero di soggetti consecutivi e seguiti al follow up per 1 anno. Outcome dello studio la presenza di almeno un episodio di emorragia maggiore, il tempo di interruzione della terapia con warfarin e i motivi dell'interruzione.

Dei 472 soggetti considerati, il 32% risultava di età >80 anni, e il 91% di casi con almeno un fattore di rischio per lo stroke. L'incidenza cumulativa di emorragia maggiore nei casi di età >80 anni risulterebbe di 13.1 eventi per 100 persone per anno e 4.7 nei soggetti età >80 anni (P<0.009). Durante i primi 90 giorni di terapia l'età >80 anni e un valore di INR >4.0 risulterebbero le variabili associate al rischio di emorragia maggiore nonostante il range terapeutico del livello di scoagulazione. Durante il primo anno di terapia, il 26% dei soggetti di età >80 anni ha interrotto la terapia con warfarin causa motivazioni legate ad uno scarso livello di affidabilità nella gestione della terapia in ben l'81% di questi casi. L'incidenza di eventi emorragici maggiori e di sospensione della terapia con warfarin risulterebbe maggiore nei soggetti con punteggio CHADS di 3 (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età >75 anni, diabete mellito, e precedenti di stroke o accesso ischemico transitorio).

Le conclusioni indicherebbero che l'incidenza di eventi emorragici maggiori dichiarata nei trial risulterebbe sottostimata in quanto nella pratica clinica i soggetti trattati risultano di età significativamente più avanzata rispetto ai soggetti studiati nei trials. Questa conclusione se associata ad una scarsa tollerabilità a breve termine, abbastanza frequente nella realtà clinica, contribuirebbe a mantenere un atteggiamento prudentiale nelle decisioni sull'inizio o meno di una terapia con anticoagulanti. Questo risultato non toglie nulla al fatto che la prevenzione dello stroke nei soggetti anziani con fibrillazione atriale resta un aspetto fondamentale nella prevenzione dei soggetti a rischio.

Commento di Andrea Fabbri

Chronic health conditions and survival after out-of hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. Carew HT. Heart 2007; 93: 28–731

Nonostante negli ultimi anni le Organizzazioni sanitarie abbiamo messo a punto percorsi sempre più articolati per il recupero dei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero, la percentuale dei soggetti recuperati non si è modificata rispetto al passato e rimane ad oggi bassa. Tentativi per migliorare l'efficienza puntano su procedure di attivazione sempre più rapide, procedure semplificate di defibrillazione e rapida attivazione del team di rianimazione cardiopolmonare. Non esistono dati in letteratura all'effetto delle caratteristiche dei soggetti sull'esito del recupero. La conoscenza delle caratteristiche cliniche della popolazione potrebbe infatti condizionare le decisioni in merito ai programmi dell'Organizzazione. Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare se le caratteristiche cliniche dei soggetti trattati per una fibrillazione ventricolare influenzavano la loro sopravvivenza alla dimissione ospedaliera.

I risultati documentano che il 75% dei soggetti (776 / 1.043) presentava almeno una malattia cronica e il 51% (529/1.043) aveva già una diagnosi di malattia cardiaca. Globalmente, l'incremento delle malattie croniche presenta una correlazione inversa rispetto alla probabilità di sopravvivenza, dopo correzione ovviamente per gli innumerevoli fattori di confondimento con una OR di 0.84 (95% CI 0.74 - 0.95) per ciascuna condizione aggiuntiva. Tale associazione risulta ancora più evidente fra quei soggetti in cui gli intervalli di intervento da parte del sistema emergenza risultavano più lunghi (P = 0.07 per l'interazione fra la serie delle co-morbidità e i tempi di risposta). Per esempio l'OR in termini di sopravvivenza era 0.72 (95% CI 0.59 - 0.88) per ciascuna malattia cronica aggiuntiva quando il tempo di risposta del sistema Emergenza risultava 8 min rispetto ad un OR 0.95 (95% CI 0.79 - 1.14) quando il tempo di risposta del sistema Emergenza era solo di 3 min.

Le conclusioni indicherebbero, sulla base di un'analisi retrospettiva, che un incremento progressivo del numero delle comorbidità dei pazienti trattati per arresto cardiaco extra-ospedaliero da

fibrillazione ventricolare si associa ad una riduzione della sopravvivenza indipendentemente dal tempo di intervento. Questo risultato potrebbe avere risvolti nelle decisioni in ambito clinico.

Commento di Andrea Fabbri

Atropine: re-evaluating its use during paediatric RSI. Bean A, Jones J. **Emerg Med J 2007; 24: 361-362**

Questa breve comunicazione si propone di valutare, in base ai dati già pubblicati in Letteratura, l'effettiva necessità della somministrazione di atropina, tradizionalmente inclusa nei protocolli di RSI (Rapid Sequence Intubation) in età pediatrica, ai fini di prevenire la bradicardia indotta dalla intubazione e dai farmaci usati. Sono stati rivisti retrospettivamente 112 lavori pubblicati al riguardo. In 2 di questi, rilevanti dal punto di vista del numero dei pazienti arruolati, non sono state rilevate differenze significative fra i pazienti pre-trattati con atropina e quelli non pre-trattati riguardo l'incidenza di bradicardia indotta dalla succinilcolina o dal vecuronio. Ciò indicherebbe che l'incidenza della bradicardia riflessa in età pediatrica durante RSI è molto più bassa di quanto si pensasse. In più si propone che sia l'ipossia, e non l'uso di farmaci depolarizzanti, il maggior determinante della bradicardia.

In conclusione, vi è evidenza che l'uso di routine dell'atropina nella RSI pediatrica nel DEA possa non essere necessario, anche se sono opportuni altri studi statistici al riguardo.

Commento di Rita Previati

• **In breve a cura di Mauro Fallani**

Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. Rau BM et al. **Arch Surg. 2007; 142(2): 134-42.**

La procalcitonina viene proposta come approccio diagnostico rapido ed affidabile per la valutazione delle complicazioni settiche e della prognosi generale nei pazienti con infezioni intra-addominali secondarie in terapia intensiva chirurgica. Infatti in questo studio si è dimostrata essere un marcatore biochimico della MOF da sepsi e un indicatore prognostico in generale.

Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. Lau JY et al. **N Engl J Med. 2007; 356(16): 1631-40.**

Nei sanguinamenti gastro-intestinali la somministrazione di omeprazolo ad alte dosi prima di eseguire la diagnostica endoscopica si è dimostrata efficace nella riduzione dei risanguinamenti e della necessità di terapia endoscopica nei pazienti con emorragie del tratto gastrointestinale.

Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. Patti G et al. **J Am Coll Card 2007; 49:1272-1278**

Il pretrattamento con atorvastatina si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di eventi cardiaci gravi a 30 giorni dalla PTCA (5% gruppo trattati vs 17%, principalmente dovuto alla riduzione dell'incidenza di infarto miocardico). Il dato, se confermato, potrebbe supportare l'indicazione di una somministrazione *upstream* di statine ad alte dosi nei pazienti con sindromi coronariche acute trattati con strategie invasive precoci.

Routine Upstream Initiation vs Deferred Selective Use of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes The ACUITY Timing Trial. Gregg W. Stone et al **JAMA 2007; 297: 591-602.**

Nei Paz con SCA a rischio moderato-alto vi è l'indicazione all'uso degli inibitori dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa, ma non vi è indicazione per l'uso di routine (*upstream*) o rimandato

(downstream) subito prima della PTCA. Da questo lavoro emerge che l'uso downstream può risultare in un aumento degli eventi ischemici, ma con una riduzione dei sanguinamenti maggiori

- **Aggiornamenti**

Considerazioni al cardiologo clinico dopo le raccomandazioni FDA sull'utilizzo degli stent medicati (DES)

Alessandro Carbonaro, UTIC - U.O. Cardiologia, Ospedale Ferrarotto Catania

L'introduzione dei DES è stata accolta con entusiasmo dal mondo cardiologico mondiale, dopo la pubblicazione dei dati dello studio RAVEL, che evidenziavano il sostanziale azzeramento della restenosi. Questo ha portato ad un vertiginoso incremento di utilizzo degli stessi, anche al di fuori delle indicazioni riportate in scheda tecnica, con una tendenza verso l'estensione dell'utilizzo dei DES in quasi tutti i pazienti sottoposti a PCI (DES utilizzati in più del 90% delle angioplastiche con stenting negli USA e Svizzera).

In questo scenario però si sono inseriti, dapprima sporadicamente attraverso la segnalazione di casi isolati, successivamente in modo più strutturato, i dati relativi al problema della trombosi tardiva.

Ha suscitato molto scalpore la presentazione di due metanalisi al Congresso Mondiale di Cardiologia di Barcellona. Le due metanalisi hanno posto in evidenza che l'utilizzo di stent medicati di prima generazione (Cypher e Taxus) potrebbe essere associato ad incremento di mortalità/IMA-Q e di mortalità derivata da neoplasie.

La prima metanalisi presentata da E. Comenzid (Ginevra) ha preso in considerazione gli studi nei quali era stato utilizzato lo stent medicato con sirolimus, Cypher (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS) e quelli con paclitaxel, Taxus (TAXUS I, II, IV, V, VI), valutando l'incidenza combinata di morte e IMA-Q. È stato documentato un eccesso relativo di eventi combinati gravi del 38% per quanto riguarda Cypher ($p=0.03$) e 16% per Taxus ($p=0.68$).

La seconda metanalisi di A. Nordmann (Basilea) ha confrontato l'incidenza di mortalità cardiaca e non cardiaca nei pazienti trattati con DES rispetto a quelli con stent non medicato (BMS), prendendo in considerazione tutti gli studi randomizzati controllati riguardanti i DES di prima generazione. A 4 anni la mortalità totale mostrava un trend di incremento, anche se non significativo, nel gruppo dei pazienti trattati con DES, in particolare quelli con Cypher. È stato evidenziato inoltre un incremento, ancora non significativo, della mortalità non cardiaca, in particolare associato all'uso del Cypher, legato prevalentemente a neoplasie (15 delle 36 morti non cardiache erano dovute a linfomi, neoplasie del polmone, prostata, gastro-intestinali, rene e retto).

L'autore concludeva che nel trattamento della coronaropatia i DES non riducono la mortalità rispetto ai BMS e queste evidenze preliminari suggeriscono che gli stent medicati con sirolimus possono determinare un incremento della mortalità non cardiaca; infine che sono necessari i follow-up a lungo termine e la valutazione delle cause specifiche di mortalità per poter definire la sicurezza di questi devices.

Nei mesi successivi si è assistito ad un ampio dibattito nella comunità cardiologica, che ha portato alla delibera dell'FDA sui DES e in contemporanea si è assistito ad una campagna mediatica sugli organi di informazione destinati al pubblico non specialistico sul possibile danno provocato da questi device. Poco prima della riunione dell'FDA che doveva prendere in esame questa problematica sono stati pubblicati alcuni altri importanti studi.

Bavry, Am J Med 2006; 119. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Questo studio ha preso in esame la meta-analisi di 14 studi che avevano complessivamente randomizzato 6.675 pazienti all'utilizzo di DES (Cypher o Taxus) in confronto a pazienti con BMS. L'incidenza di trombosi molto tardiva (> 1 anno) era di 5 eventi/1000 pazienti DES, con nessun evento nei pazienti BMS (RR= 5.02, 95% CI, 1.29 - 19.52, $p= 0.02$).

Gli autori concludevano che, sebbene l'incidenza di trombosi molto tardiva era bassa, l'utilizzo di DES era associato ad un incremento del rischio della stessa.

In questa casistica non si riscontrò un eccesso di morte e IMA nei pazienti DES.

Eisenstein e coll. (JAMA 2006,297, Clopidogrel use and longterm clinical outcomes after drug-eluting stent implantation) hanno preso in esame 4.666 pazienti che erano stati sottoposti a stenting coronario presso il Duke Heart Center tra il 2000 e il 2005 con follow-up disponibile a 6, 12 e 24 mesi (studio osservazionale). Dai dati analizzati risultava che i pazienti trattati con DES e che non erano più in terapia con Clopidogrel a 6 e 12 mesi erano esposti ad un più alto e significativo rischio di morte o IMA nel follow-up a 24 mesi rispetto ai pazienti che continuavano ad assumerlo in terapia. Questa differenza non era evidente nel gruppo di pazienti trattati con BMS, sia con che senza clopidogrel. Gli autori concludevano che nei pazienti sottoposti a stenting con DES l'uso prolungato di clopidogrel può essere associato ad un rischio ridotto di morte e IMA ma che, comunque, l'appropriata durata della somministrazione di clopidogrel potrà essere stabilita solo nel contesto di studi clinici randomizzati di larga scala, tenendo presente che il rischio di emorragie maggiori/anno associato all'utilizzo prolungato di clopidogrel è di circa l'1%.

Pfisterer e coll. (JACC 2006, 48: 2584-91, Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents- BASKET-LATE STUDY) hanno esaminato, in questo studio prospettico, 746 pazienti inizialmente randomizzati 2:1 con DES o BMS, che erano privi di eventi al momento della sospensione di clopidogrel dopo 6 mesi, seguiti per 1 anno dopo la sospensione del clopidogrel. L'incidenza di morte/IMA a 18 mesi non mostrava differenze nel gruppo di pazienti trattati con BMS rispetto a quello con DES, ma dai 7 ai 18 mesi, dopo la sospensione del clopidogrel, gli eventi erano numericamente più alti nel gruppo dei pazienti trattati con DES rispetto a quelli con BMS (4.9% vs 1.3%). Le conclusioni di questo studio, che non era stato disegnato inizialmente con l'ipotesi di valutare il rischio di eventi clinici dopo la sospensione del clopidogrel, in particolare dopo impianto di DES, sottolineano la rilevanza clinica di eventi tardivi possibilmente (in quanto i dati angiografici di conferma erano limitati) rapportabili a trombosi intra-stent, che sembra essere di particolare importanza dopo l'impianto di DES in confronto con BMS.

In questo scenario arrivava la presa di posizione dell'FDA's Circulatory Systems Devices Advisory Panel (8 dicembre 2006): la commissione concordava che, per quanto riguarda l'utilizzo on-label (indicazioni approvate) dei DES, c'è la dimostrazione di un lieve incremento del rischio di trombosi intra-stent tardiva, ma non di un incremento globale di morte o IMA nei confronti dei BMS.

Relativamente alla questione della durata della doppia terapia antiaggregante dopo applicazione di un DES la commissione riteneva valida l'indicazione delle recenti Linee Guida ACC/AHA/SCAI per la PCI che raccomanda l'uso di aspirina indefinitivamente, associata a clopidogrel per un minimo di 3 mesi (Cypher) o 6 mesi (Taxus), possibilmente prolungando sino a 12 mesi nei pazienti a basso rischio di sanguinamento.

La commissione concordava inoltre che il rischio di trombosi tardiva associata all'impianto di DES è potenzialmente più alto quando questi sono utilizzati per indicazioni off-label quali le stenosi dei graft venosi, dei vasi di piccolo calibro, le occlusioni coronariche croniche, le lesioni calcifiche, il tronco comune non protetto rispetto alle indicazioni on-label e che, almeno per i pazienti a più alto rischio di trombosi dello stent, l'uso off-label dovrebbe essere limitato (nel mondo reale è attualmente utilizzato almeno nel 60% dei casi di utilizzo dei DES). Non emergeva inoltre nessuna evidenza di differenze tra i due stent in questione, Cyper e Taxus e specifiche indicazioni nell'uso off-label nei diabetici.

La commissione era anche concorde che comunque a questi pazienti la durata della doppia antiaggregazione dovrebbe essere estesa ai 12 mesi.

La principale conclusione della commissione era che al momento i dati randomizzati a disposizione sono insufficienti per dare concrete raccomandazioni, sia per quanto riguarda l'utilizzo off-label dei DES, che per la durata ottimale della terapia antiaggregante.

Le considerazioni della SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) pubblicate nel febbraio 2007 su Catheter Cardiovasc Interv (Late stent thrombosis: considerations and practical advise for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for cardiovascular angiography) possono essere così riassunte :

- il paziente da trattare deve rientrare nei criteri definiti dalle linee guida sull'interventistica coronarica
- la decisione di utilizzare un DES rispetto a un BMS deve essere fatta su base individuale, caso per caso
- particolare attenzione deve essere posta alla tecnica di impianto incluso l'utilizzo di IVUS, la ricerca accurata di eventuali calcificazioni e la loro estensione, il pretrattamento delle lesioni complesse
- deve essere accertata la possibilità che il paziente possa assumere la doppia terapia antiaggregante a lungo termine, almeno 3-6 mesi, ma preferibilmente 12 mesi se il rischio emorragico è accettabile; nei pazienti ad alto rischio, come i diabetici, si dovrà considerare l'opportunità di estendere il regime di doppia antiaggregazione oltre i 12 mesi
- la decisione di sospendere la duplice terapia antiaggregante dovrà essere fatta solo dopo una approfondita valutazione del caso.

Infine, sono state pubblicate le raccomandazioni relativamente alla prevenzione della sospensione precoce della doppia terapia antiaggregante nei pazienti con stent coronarico (Grines CL, Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. Circulation on line, January 2007). Alla luce di queste indicazioni possiamo trarre alcune considerazioni indirizzate in particolare al cardiologo clinico:

- allo stato attuale i DES restano un'opzione terapeutica altamente efficace nel ridurre la restenosi, che spesso si manifesta come sindrome coronarica acuta
- il loro utilizzo comporta un piccolo, ma non trascurabile, rischio di trombosi tardiva legata principalmente ad un ritardo nel processo di endotelizzazione del segmento trattato, ma anche ad altri fattori, a volte non chiaramente definibili a priori quali la durata della doppia terapia antiaggregante, l'eventuale resistenza ai farmaci, la compliance del paziente, la necessità di doverla sospendere per problemi intercorrenti, il rischio individuale del paziente, la corretta tecnica di impianto dello stent, il follow-up
- l'indicazione al loro utilizzo deve prendere in considerazione sicuramente le linee guida derivate dagli studi randomizzati (indicazioni on-label), ma anche il singolo paziente nel suo complesso di malattia, biologia, compliance, copatologie; sempre più spesso ci troviamo di fronte a pazienti molto complessi, anziani o grandi anziani, con significative copatologie, che non sono stati valutati (e che difficilmente lo saranno in futuro) nei trials randomizzati e che presentano situazioni anatomiche estreme (off-label per definizione), ma che non possiamo ignorare
- nonostante i DES restino in generale un trattamento altamente efficace, in alcuni gruppi di pazienti è necessario prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche (terapia medica o chirurgica)
- il paziente deve essere informato dell'indicazione all'uso di un DES, dei pro e contro, della necessità della doppia terapia antiaggregante a lungo termine; ovviamente devono essere esclusi tutti i possibili fattori controindicanti o limitanti il trattamento antiaggregante nel lungo periodo
- al paziente deve essere raccomandato che, comunque, prima di modificare il trattamento antiaggregante consigliato alla dimissione deve informare il centro di riferimento o comunque un centro specialistico.

SEDAZIONE PROCEDURALE a cura di Alessio Gamboni PS e Medicina d'Urgenza ASUR Marche ZT3 Fano

Definizione: tecnica di somministrazione di farmaci sedativi e analgesici per indurre uno stato che permetta al paziente di tollerare procedure diagnostiche o terapeutiche invasive di breve durata mantenendo integra la funzione cardiorespiratoria.

La sedazione procedurale (S.P.) dovrebbe essere conosciuta ed utilizzata dal medico dell'urgenza per tutte le procedure cruenti o spiacevoli per il paziente, con lo scopo di renderle maggiormente accettabili e di migliorare la sicurezza degli operatori.

La S.P. è uno spettro di condizioni che hanno come estremi da una parte il semplice controllo

dell'ansia e dall'altra la sedazione profonda con mantenimento dei riflessi e della funzione cardiorespiratoria. La scala di Ramsey sembra essere il modello di standardizzazione migliore per valutare clinicamente il livello di sedazione.

Tab. SCALA DI RAMSEY (mod.)

| LEVEL | PATIENT | SEDATION EQUIVALENT |
|-------|--|---------------------|
| 1 | SVEGLIO ANSIOSO AGITATO | NONE |
| 2 | SVEGLIO COLLABORATIVO TRANQUILLO | ANSIOLYSIS |
| 3 | SVEGLIO RISPONDE AI COMANDI | MEDIUM SEDATION |
| 4 | ADDORMENTATO RISPONDE A STIMOLI ENERGETICI | MODERATE SEDATION |
| 5 | ADDORMENTATO RISPONDE CON LENTEZZA AGLI STIMOLI | DEEP SEDATION |
| 6 | ADDORMENTATO NON RISPONDE AGLI STIMOLI ESTERNI | ANESTHESIA |

INDICAZIONI

Possiamo modulare la profondità della sedazione e dell'analgesia in relazione alla invasività della procedura che dobbiamo compiere. Di seguito elenchiamo alcune delle possibili indicazioni alla S.P.

ansiolisi:

- T.C./RMN
- PUNTURA LOMBARE
- TAMPONAMENTO POSTERIORE
- RIMOZIONE CORPO ESTRANEO

sedazione lieve

- RIMOZIONE CORPI ESTRANEI VAGINALI O RETTALI

sedazione moderata

- TRAZIONAMENTO FRATTURE
- SBRIGLIAMENTO USTIONI
- CARDIOVERSIONE
- RIDUZIONE LUSSAZIONI

sedazione profonda

- ASCESSI PERIANALI/PERIRETTALI
- MEDICAZIONE DI ABRASIONI ESTESE PROFONDE
- POLITRAUMA
- PROCEDURE COMPLESSE

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

Sono fondamentalmente tre:

- 1 Conosciuta allergia ai farmaci (controindicazioni specifiche esistono nell'utilizzo di ketamina)
- 2 Impreparazione organizzativa e del personale verso le potenziali complicazioni della S.P.
- 3 Assenza di presidi di monitoraggio

FARMACOLOGIA DELLA SEDAZIONE PROCEDURALE

TRE RACCOMANDAZIONI

- 1) INFONDERE LENTAMENTE
- 2) SOMMINISTRARE DOSI MINIME EFFICACI A CONSEGUIRE L'EFFETTO DESIDERATO
- 3) ATTENDERE IL TIME ONSET DELL'EFFETTO PRIMA DI SOMMINISTRARE DOSI AGGIUNTIVE

AGENTI IPNOTICI

MIDAZOLAM (Ipnovel)

0.025 mg/Kg - 0.1 mg/Kg e.v. LENTAMENTE

iniziare con la dose più bassa poi incrementare di 1 mg ogni 5 minuti fino a 5-7 mg totali

Durata dell'effetto 30-60 minuti

AGENTI IPNOTICI SEDATIVI

PROPOFOL (diprivan)

produce uno stato di sedazione profonda, ipnos, ansiolisi ed amnesia non analgesia

Somministrare LENTAMENTE

20 mg ad intervalli di 2 minuti o dose carico di 0.5 – 1.0 mg/Kg

Mantenimento: 25 – 75 mcg/kg sospesa l'infusione di mantenimento il paziente è risvegliabile in 2-3 minuti

insorgenza effetto 15-30 secondi

durata effetto della dose carico 8 -15 minuti

AGENTI DISSOCIATIVI

KETAMINA E' l'unico farmaco che produce contemporaneamente un effetto sedativo analgesico amnesico ed ansiolitico. E' un farmaco molto sicuro anche se alcune controindicazioni assieme alla assenza di un antidoto ne limitano l'uso estensivo nelle S.P.

Produce una dissociazione elettrofisiologica tra sistema limbico e la zona corticale. Il paziente dopo la somministrazione di ketamina appare sveglio, ma in realtà è in uno stato di catalessi dove sono interrotte la percezione dell'ambiente e la memoria.

Somministrare lentamente e.v. al dosaggio di 0.5 mg - 1 mg/kg

La durata dell'effetto è di circa 2 ore

Premedicare con atropina al dosaggio di 0.01 mg /kg fino a un massimo di 0.5 mg totali

ANALGESICI

MORFINA

0.05-0.20 mg/Kg ogni 3-5 minuti

Inizio attività 1-5 minuti

durata effetto 4-6 ore

Antidoto Naloxone

FENTANYL (20 MINUTES DRUG FOR 20 MINUTES PROCEDURE)

0.5 -1.0 mcg/Kg ---- 2-3 mcg/Kg

Iniziare con dosaggio minimo 0.5 mcg/Kg poi con boli successivi di 10-100 mcg fino a raggiungere dosaggio massimo consigliato per l'analgesia

Infondere LENTAMENTE

*in 2-4 minuti**

(UNA INFUSIONE RAPIDA E/O UN DOSAGGIO > 15 MCG/KG POSSONO ESSERE COMPLICATE DALLA SINDROME DEL POLMONE RIGIDO(RIGID CHEST SYNDROME) NON REVERSIBILE CON NALOXONE

Durata effetto 20-30 minuti

ASSOCIAZIONE ANALGESICO/SEDATIVO

midazolam + fentanyl

MIDAZOLAM

iniziare LENTAMENTE al dosaggio minimo di 0.025 mg/Kg infuso in bolo lento

se necessario dosi aggiuntive di 1 mg

FENTANYL

iniziare LENTAMENTE al dosaggio minimo di 0.5 mcg /Kg in bolo lento proseguendo con boli lenti di 10 – 100 mcg

midazolam + morfina

MIDAZOLAM

Iniziare al dosaggio minimo di 0.025 mg/Kg infuso in bolo lento

MORFINA

Iniziare al dosaggio minimo di 0.05 mg/Kg in bolo lento

propofol + fentanyl

PROPOFOL

iniziare LENTAMENTE con 20 mg e.v. e ripetere ad intervalli di due minuti

RICORDARE CHE LA DOSE CARICO COMPLESSIVA è 2 mg/Kg

FENTANYL

iniziare LENTAMENTE al dosaggio minimo di 0.5 mcg /Kg in bolo lento proseguendo con boli lenti di 10 – 100 mcg

ESEMPIO DI PROTOCOLLO DI SEDAZIONE PROCEDURALE

- 1 POSIZIONARE IL PAZIENTE A LETTO
- 2 ACCESSO VENOSO
- 3 MONITOR MULTIPARAMETRICO
- 4 CONTROLLO DELLO STATO DI COSCIENZA BASALE ED OGNI 5 MINUTI
- 5 MANTENERE SAT O₂ > 95%
- 6 OSSIGENOTERAPIA 2-4- LT/MIN
- 7 SET PER INTUBAZIONE
- 8 PREDISPORRE I FARMACI GIA' DILUITI IN SIRINGA
- 9 PREPARARE GLI ANTIDOTI SENZA DILUIRLI
- 10 ATTIVARE L' APPARATO DI ASPIRAZIONE
- 11 SOMMINISTRARE I FARMACI
- 12 SOMMINISTRARE TERAPIA LOCALE SE INDICATO
- 13 ESEGUIRE LA PROCEDURA
- 14 SOMMINISTRARE ULTERIORE FARMACO SEDATIVO O ANALGESICO SE OCCORRE
- 15 OSSERVAZIONE STRETTA FINO A RISTABILIMENTO DELLE CONDIZIONI PRE-PROCEDURALI