

n° 70 ottobre 2007

indice

Lettera del Dr Paolo Groff

Lavori

- Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. David Jiménez, et al. Chest 2007;132:24-30 {preceduto dall'editoriale There's no place like home. Lisa K. Moores. Chest 2007;132:7-8}
- Identifying high-risk patients for triage and resource allocation in the ED. Ruger JP, et al. American Journal of Emergency Medicine 2007; 25, 794-798.
- Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. Ana Bustamante-Fermosel, et al. Am J Emerg Med 2007; 25: 515-22
- Gas Exchange Response to Short-Acting β_2 -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. Eva Polverino, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:350-5 {preceduto dall'editoriale Are β_2 -Agonists Safe in Patients with Acute Exacerbations of COPD? Guy F. Joos. Am J Crit Care Med 2007;176:322-3}
- Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. Hsuan-Hwai Lin, et al. Am J Emerg Med 2007;25:662-5
- Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Guadalupe Garcia-Tsao, et al, and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatology 2007;46:922-38
- Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. Pieracci FM, et al. Journal of Trauma, Infection & Critical Care 2007; 63:525.530.
- Factors associated with longer ED lengths of stay. Gardner RL. et al. American Journal of Emergency Medicine 2007; 25: 643-650
- The electrocardiogram in the patient with syncope. Jacqueline Dovgalyuk, et al. Am J Emerg Med 2007; 25: 688-701
- Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. Soar J, Nolan JP. BMJ 2007; 335: 459-60
- Prognostic value of elevated white blood cell count in hypertension. Schillaci G et al. Am J Hypertens. 2007;20:364-9
- Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. Strazzullo P et al. Hypertension 2007; 49: 792-798).
- Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO₂ and PO₂ in initial emergency department assessment. G. Malatesha, et al. Emerg Med J 2007;24: 569-71

Aggiornamenti

- Le Urgenze in Oncologia. A cura di Paolo Lippe
- I sartani sono un'alternativa costosa agli ACE inibitori. Sono anche meno efficaci? A cura di Luca Mascitelli e Francesca Pezzetta
- Il difficile equilibrio tra ipercoagulazione ed emorragie: il fondaparinux nelle SCA. A cura di Alessandro Carbonaro
- Chi-kun-gunya e la Zanzara Tigre. A cura di Luca Iaboli e Carlo Zatalamiti

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@asl3.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² andrea.fabbri@formulatre.it, Rodolfo Ferrari³ dr.rofer@libero.it, Luca Iaboli⁴ liaboli@hotmail.com, Rita Previati⁵ 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 S.Orsola-Malpighi Bologna, ⁴DEA Reggio Emilia, ⁵DEA Ferrara

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

• Lettera del Dr Paolo Groff

Cari lettori del Notiziario,

dopo aver collaborato per anni con la Redazione alla stesura mensile di questa mezzo di formazione mi sono ritrovato sempre più in difficoltà a parteciparvi attivamente. Per tale motivo mi sembra giusto fare “un passo indietro” e nell’occasione ringraziare gli amici della Redazione e Voi lettori.

Paolo Groff

A nome di tutta la Redazione ringrazio l'amico Paolo Groff per il lavoro svolto e gli faccio i miei più sinceri auguri per gli importanti impegni che lo aspettano, la direzione del Pronto Soccorso di S. Benedetto del Tronto e l'impegno nel Consiglio Direttivo della SIMEU. Paolo sa bene come aspetto, comunque, altri Suoi contributi.

Mauro Fallani

• Lavori

Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. David Jiménez, et al. *Chest* 2007;132:24-30 {preceduto dall'editoriale **There's no place like home.** Lisa K. Moores. *Chest* 2007;132:7-8}

I casi di tromboembolia polmonare (TEP) comprendono situazioni che possono essere gestite in sicurezza ambulatorialmente dal domicilio ed altre gravate da complicanze trombotiche o emorragiche e mortalità. Alcuni elementi rilevabili alla presentazione sono stati identificati per poter fornire un inquadramento decisionale e prognostico già nel DEA. Il “Geneva prediction rule” (GPR) si basa sulla presenza di 6 fattori (neoplasia, insufficienza cardiaca, pregressa trombosi venosa profonda (DVT), pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, PaO₂ < 60 mm Hg, presenza ecografica di DVT) per definire il rischio di eventi avversi a 3 mesi (classi da I a IV). Il “PE severity index” (PESI) consente una stratificazione del rischio (basso o alto) a 30 giorni valutando 11 variabili (età, sesso maschile, neoplasia, insufficienza cardiaca, pneumopatia cronica, frequenza cardiaca ≥ 110 bpm, pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, frequenza respiratoria ≥ 30 atti/min, temperatura < 36°C, alterazione del sensorio, saturazione dell’ossiemoglobina < 90%).

Tra il gennaio 2003 ed il settembre 2006 in un ospedale madrilenno sono stati valutati i dati relativi a 599 individui ricoverati per TEP (dei quali 43 deceduti - 7.2%), confrontando i due modelli prognostici (per quanto nati con obiettivi differenti) nella capacità predittiva. Il PESI ha classificato a basso rischio (classi I e II) il 36% (216/599) dei soggetti, il GPR l’84% (502/599). Relativamente alla mortalità a 30 giorni, sia GPR che PESI si dimostrano in grado di definire un sottogruppo a basso rischio con mortalità < 6%, ed uno ad alto rischio con mortalità > 10%, ma il PESI presenta nel gruppo a basso rischio un minore tasso di mortalità (0.9% vs 5.6% nel GPR), con maggiore specificità e maggiore valore predittivo negativo (99%), al prezzo di una minore sensibilità. Relativamente agli eventi avversi a 30 giorni il valore predittivo negativo del PESI nel gruppo a basso rischio è del 97%.

Il modello PESI pare perciò in grado di identificare e discriminare i soggetti affetti da TEP con ridotto rischio di mortalità ed eventi avversi a 30 giorni, consentendo di selezionare un sottogruppo di pazienti per cui risulta sicura e preferibile una gestione domiciliare / ambulatoriale della terapia e dei controlli (per quanto questo aspetto debba essere verificato in tal senso, visto che almeno la fase iniziale di trattamento di tutti i pazienti esaminati in questo studio si è svolto in regime di ricovero ospedaliero). Per la stratificazione del rischio anche altri fattori (non inclusi nei modelli presentati) sono probabilmente in grado di fornire un contributo non trascurabile (ad esempio troponina, BNP, reperti ecocardiografici ed angiotomografici).

Commento di Rodolfo Ferrari

Identifying high-risk patients for triage and resource allocation in the ED. Ruger JP, et al. American Journal of Emergency Medicine 2007; 25, 794–798.

All'accesso al DEA (Triage) i noti criteri di attribuzione del codice di priorità sono uno strumento di pratica clinica, pur con ampi criteri di applicazione e differenti validazioni in termini di affidabilità. Tale strumento, pur avendo una buona accuratezza nel predire alcuni outcome come il ricovero ospedaliero in urgenza oppure l'accesso in terapia intensiva o in sala chirurgica o, addirittura, il decesso nelle categorie ad elevata priorità, risulta assai impreciso quando applicato nelle categorie intermedie (per esempio il nostro codice verde). Questo ultimo aspetto del problema risulta particolarmente importante perché il gruppo dei codici intermedi (verdi) risulta il più rappresentato, pari a circa il 50% degli accessi totali. I soggetti appartenenti infatti alle 2 categorie a più elevata priorità presenterebbero un indice di ricovero del 76% con una mortalità intra-ospedaliera del 43%, mentre le 2 categorie a minor priorità una mortalità inferiore all'1%. La categoria di priorità intermedia (codici verdi) un indice di ospedalizzazione e/o decesso del 10% circa, percentuale assai elevata se si considerano i tempi medi di attesa e permanenza in Pronto Soccorso di questi soggetti. In questo studio retrospettivo si è cercato di individuare i predittori di esito sfavorevole nei codici verdi. I dati ottenuti documenterebbero che le variabili responsabili di un outcome sfavorevole in questi casi sarebbero l'età >65 anni, sintomi di presentazione come l'astenia, le vertigini, la dispnea, il dolore addominale o una diagnosi di psicosi.

Le conclusioni suggeriscono una particolare attenzione ai pazienti che manifestano questi sintomi pur in presenza di un codice di priorità intermedia, in quanto a maggior rischio di evoluzione sfavorevole. In questi casi gli autori suggeriscono un'ulteriore verifica prima dell'attribuzione del codice di priorità intermedio.

Commento di Andrea Fabbri

Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. Ana Bustamante-Fermosel, et al. Am J Emerg Med 2007; 25: 515-22

Prevalenza ed incidenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) continuano ad aumentare, con tassi di mortalità intraospedaliera per la riacutizzazione variabili tra il 4 ed il 30%. Questo studio retrospettivo spagnolo, relativo a 972 accessi di 763 pazienti (80.7% maschi, età media 75.5 ± 9.34 anni) ospedalizzati dal DEA nell'anno 2004, indaga i fattori correlati alla mortalità intraospedaliera dei soggetti affetti da COPD riacutizzata. Il 55% dei pazienti aveva una riacutizzazione definita come "severa" secondo i criteri (spirometrici e/o clinici) GOLD 2005 (67.7% di grado "moderato o severo"), un FEV₁ medio del 46.9% è risultato dalle spirometrie eseguite nel corso del ricovero in 153 soggetti, il 76.4% dei casi presentava una causa infettiva come fattore predisponente alla riacutizzazione, 55 soggetti sono stati ammessi in unità di terapia intensiva (ICU) e hanno necessitato di supporto ventilatorio.

La mortalità intraospedaliera è risultata complessivamente del 6.4% (62 casi). Solo 1 decesso è avvenuto tra i 314 casi con riacutizzazione di severità "lieve", tutti gli altri 61 decessi sono occorsi nel sottogruppo "moderato o severo"; 9 decessi si sono verificati in ICU, 53 in altri reparti (dipartimento di Pneumologia, Medicina Interna, altri): i pazienti deceduti (valutati secondo l'ambiente di ricovero) presentavano un grado sovrapponibile di severità di riacutizzazione, con differenze solo nell'età (più giovani in ICU con 28% di età > 75 anni vs 83% negli altri reparti), nella percentuale di COPD di base "severa" (66% vs 85%) e di ossigenoterapia domiciliare (64% vs 84%). All'analisi multivariata risultano come fattori indipendentemente correlati alla mortalità: esacerbazione di grado moderato o severo (odds ratio 7.3), età > 75 anni (OR 4.9), COPD severa (OR 4.6), anomalie emogasanalitiche (definite come PaO₂ < 50 mm Hg, o pH < 7.3, o PaCO₂ > 70 mm Hg; OR 4.7), complicanze insorte durante l'ospedalizzazione (OR 2.8). Tali criteri prognostici sono prevalentemente clinici, e pertanto consentono un rapido inquadramento già nel DEA. Viene ridimensionato l'impatto della terapia corticosteroidica domiciliare, mentre emergono il ruolo dell'eziologia infettiva della riacutizzazione (che da altri studi pare correlare con un più evidente peggioramento dei parametri di funzionalità) ed il rischio di mortalità minimo nei soggetti con

riacutizzazione lieve di COPD (che potrebbe consentire una gestione anche domiciliare di questi pazienti, per quanto la fattibilità vada verificata in altri studi, dato che il presente riguarda solo casi ospedalizzati).

Commento di Rodolfo Ferrari

Gas Exchange Response to Short-Acting β_2 -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. Eva Polverino, et al. **Am J Respir Crit Care Med 2007;176:350-5** {preceduto dall'editoriale **Are β_2 -Agonists Safe in Patients with Acute Exacerbations of COPD?** Guy F. Joos. **Am J Crit Care Med 2007;176:322-3**}

Nella riacutizzazione di grado severo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) il quadro di insufficienza respiratoria ipossiémica, per quanto complesso e multifattoriale, è prevalentemente fondato sull'alterazione del rapporto ventilato-perfusionale (V/Q ratio). Questo studio ha valutato l'effetto dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA) per nebulizzazione sugli scambi gassosi e sui parametri clinici e di funzionalità, sia polmonare che extrapolmonare, in 9 soggetti affetti da COPD in stadio GOLD 3 - 4 studiati sia in fase di severa esacerbazione che di convalescenza (a distanza di circa 10-14 settimane), secondo misurazioni effettuate pre-trattamento e dopo somministrazione di 5 mg (1 ml) di salbutamolo.

In corso di riacutizzazione emerge in particolare l'elevata eterogeneità del V/Q ratio e la sua correlazione con il grado di ipossiémia; a 30 minuti dal trattamento è stato registrato aumento del FEV₁ e della capacità inspiratoria in assenza di alterazione degli indici di scambio gassoso, il che si conferma anche a 90 minuti. Durante convalescenza, invece, a partire da un'ipossiémia lieve moderata senza ipercapnia, si rileva a 30 minuti aumento del FEV₁ e della capacità inspiratoria senza modificazione del pattern ventilatorio, ma con lieve riduzione dell'ossiémia (come già emerso ed attestato in altri studi) ed aumento della differenza alveolo arteriosa in O₂; anche a 90 minuti si conferma la modificazione dei parametri sopra citati; si evidenzia inoltre come il grado di alterazione del FEV₁ e della PaO₂ correli con il loro andamento dopo salbutamolo (cioè: migliori sono i valori di base, maggiore è l'effetto di broncodilatazione ed ipossiémia).

In corso di riacutizzazione, quindi, contrariamente a quanto riscontrato nella COPD di base, le alterazioni emogasanalitiche non vengono ulteriormente aggravate dalla nebulizzazione di salbutamolo (probabilmente per la minore reattività della componente vascolare polmonare alla vasodilatazione indotta dai SABA che porterebbe altrimenti ad aumentata alterazione del V/Q ratio); si conferma pertanto l'invito, già esplicitato nelle linee guida al trattamento, ad aumentare il dosaggio e la frequenza di somministrazione dei SABA nelle esacerbazioni di grado severo della COPD.

Commento di Rodolfo Ferrari

Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. Hsuan-Hwai Lin, et al. **Am J Emerg Med 2007;25:662-5**

L'ingestione di corpi estranei (CE) è gravata da un ridotto tasso di complicanze (< 1%), quali flogosi, ulcere, emorragia, ostruzione, perforazione, morte, ed è seconda alla sola emorragia digestiva come indicazione all'endoscopia in urgenza. Usualmente l'80-90% dei CE attraversa spontaneamente il tratto digerente, necessitando di trattamento endoscopico nel 10-20% dei casi e chirurgico in meno dell'1%. Questo studio retrospettivo da Taiwan riguarda 136 soggetti giunti, nell'arco di circa 10 anni, al DEA per ingestione accidentale di CE alimentare esofageo, con valutazione endoscopica eseguita entro 12 ore dall'accettazione. Prima dell'endoscopia è stato eseguito studio radiografico con proiezione laterale e postero-anteriore dall'orofaringe all'addome. Per la rimozione del CE si è utilizzato endoscopio flessibile (49 casi; 36%) o rigido (87; 64%), senza differenze nei risultati tra le due metodiche; in 111 casi (82%) in anestesia generale; in 2 pazienti è stato necessario ricorrere in seconda istanza alla asportazione per via chirurgica. La

maggior parte dei CE era rappresentata da lische di pesce (48%) ed ossa di pollo (46%), ed in tali condizioni il rischio di complicanza merita particolare attenzione; la regione di più frequente di impatto (84%) è il terzo superiore dell'esofago (tra sfintere esofageo superiore ed incrocio con l'arco aortico). L'endoscopia è stata eseguita entro 24 ore dall'ingestione in 118 soggetti (79%). L'unico caso gravato da complicanza (perforazione esofagea) si è avuto per ingestione di osso di pollo, con accesso al DEA dopo oltre una settimana dall'esordio dei sintomi. I fattori rilevanti per il rischio di complicanze risultano perciò essere: la latenza tra l'ingestione ed il presentarsi al DEA (> 24 ore), un corpo estraneo a superficie tagliente, la compresenza di psicopatologia, le protesi dentarie, e l'elevato numero di CE.

Commento di Rodolfo Ferrari

Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Guadalupe Garcia-Tsao, et al, and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. **Hepatology 2007;46:922-38**

Queste linee guida contengono una sezione dedicata al sanguinamento acuto da varici esofagee e gastriche nel paziente affetto da cirrosi epatica.

Relativamente alle varici esofagee, l'episodio emorragico acuto prevede la disponibilità di un ambiente attrezzato per la gestione avanzata delle vie aeree (protettiva o pre-endoscopica) e del bilancio dei fluidi, con l'obiettivo di mantenere la stabilità emodinamica, livelli di emoglobina attorno agli 8 g/dl, infondendo plasma fresco congelato e piastrine qualora sia indicato correggere l'eventuale coagulopatia o trombocitopenia (sono menzionati anche dati positivi sull'utilizzo del fattore ricombinante VIIa nei pazienti in classe B e C di Child-Pugh). Si conferma l'indicazione alla profilassi antibiotica a breve termine già in acuzie (norfloxacina, ciprofloxacina, ceftriaxone). Il trattamento di combinazione (farmacologico + endoscopico) rappresenta l'approccio consigliato per il sanguinamento acuto in emergenza. La vasopressina (infusione ev di 0.2-0.4 U/min fino alla dose massima di 0.8) è il più potente vasocostrittore splancnico, ma per incrementarne efficacia e sicurezza va somministrata contemporaneamente ai nitroderivati (40 µg/min ev, fino ad un massimo di 400, con pressione arteriosa sistolica comunque > 90 mmHg) e per non oltre 24 ore. La terlipressina (dose iniziale di 2 mg ev ogni 4 ore, scalato a 1 quando l'emorragia sia controllata) presenta attività più protratta, minori effetti collaterali rispetto alla vasopressina ed altrettanta efficacia nel controllare il sanguinamento e ridurre la mortalità. Somatostatina (bolo ev 250 µg, poi infusione 250 µg/h), octreotide e vapreotide (entrambi a bolo ev 50 µg, poi infusione 50 µg/h) possono essere somministrati anche per 5 giorni, ma sono associati a tachifilassi ed effetto più transitorio. L'endoscopia deve essere eseguita non appena possibile ed entro 12 ore, con vantaggio per la legatura delle varici rispetto alla scleroterapia (indicata laddove la legatura risulti tecnicamente non eseguibile). In caso di fallimento della terapia combinata, si pone indicazione a shunt chirurgico (nei pazienti in Child A) o TIPS (shunt porto sistemico transgiugulare intraepatico, con beneficio soprattutto nei pazienti a rischio più elevato per la grave ipertensione portale). Il tamponamento con pallone è estremamente valido nel controllo immediato e temporaneo dell'emorragia (80% dei casi), ma soggetto a complicanze anche letali (aspirazione, migrazione, necrosi, perforazione dell'esofago con mortalità sino al 20%), da riservarsi in previsione di trattamento più definitivo (endoscopia o TIPS).

Relativamente alle varici gastriche, quelle di tipo 1 (estensione delle esofagee lungo la piccola curvatura dello stomaco) prevedono gestione sovrapponibile alle precedenti; per quelle del fondo (spesso legate a trombosi della vena splenica) si pone indicazione a TIPS (controllo nel 90% dei casi) o trattamento endoscopico (in particolare occlusione delle varici mediante applicazione di sostanze adesive quali il cianoacrilato).

Commento di Rodolfo Ferrari

Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. Pieracci FM, et al. *Journal of Trauma, Infection & Critical Care* 2007; 63:525-530.

L'importanza dell'assunzione di anticoagulanti sul rischio di lesione emorragica dopo trauma cranico è sempre stata oggetto di discussioni, in particolare nei soggetti anziani. In questo studio si è valutato se fosse il livello di coagulazione e non l'assunzione in quanto tale di anticoagulanti ad associarsi a outcome sfavorevole in un paziente con trauma cranico. Dall'analisi di un database (2004-2006) di soggetti anziani di età >64 anni sottoposti a TC cerebrale dopo un trauma cranico è stato verificato se il livello di coagulazione avesse una relazione con la severità della lesione intracranica. I soggetti sono stati suddivisi in 3 categorie: a) soggetti in terapia con warfarin e INR \geq 2.0 (livello terapeutico), b) soggetti in terapia con warfarin con INR <2 (livello non terapeutico), c) soggetti non in terapia con warfarin. Outcome considerati: GCS alla presentazione <14, presenza di una lesione emorragica intracranica, indici di mortalità generale e di mortalità per trauma cranico. I risultati ottenuti su 225 soggetti, 40 dei quali (17.3%) in terapia con warfarin di cui 22 (55.0%) con livello di INR terapeutico, indicano che livelli terapeutici di INR, cioè una coagulazione efficace, si associava a: GCS <14 (OR 5.13; 95%CI 1.97 – 13.39), una maggior probabilità di lesione emorragica intracranica (OR 2.59; 95%CI 0.92 – 7.32), una maggior incidenza in termini di mortalità generale (OR 4.48; 95%CI 1.60–12.50) e di mortalità per la lesione intracranica (OR 3.42, 95% CI 1.09–10.76.

I risultati di questo studio indicherebbero che la sola assunzione di anticoagulanti non è sufficiente ad aumentare il rischio in termini prognostici, ma sarebbe necessario il raggiungimento di un livello terapeutico (INR >2.0) per condizionare assieme alle altre variabili una prognosi sfavorevole.

Commento di Andrea Fabbri

Factors associated with longer ED lengths of stay. Gardner RL. et al. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 643–650

Molti ritengono che un impiego inappropriato dei percorsi dell'urgenza siano responsabili di una riduzione della qualità ed efficienza di tutte le prestazioni fornite in urgenza. In particolare, l'eccessiva permanenza dei pazienti nel DEA viene ritenuta una delle principali cause del cosiddetto "sovrappollamento" in Pronto Soccorso. Il tempo di permanenza viene solitamente definito come il tempo che intercorre fra la registrazione al triage e il momento della dimissione o del ricovero. Nonostante il tempo trascorso in Pronto Soccorso sia impiegato per prestazioni diagnostiche e terapeutiche di vario livello, questo spesso viene percepito negativamente dal paziente, influenzando negativamente il livello di soddisfazione del paziente nonché la qualità della prestazione stessa. L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare se vi fossero dei fattori dipendenti da pazienti, medici e organizzazioni associati alla durata della permanenza al DEA. L'obiettivo di questo studio è stato pertanto quello di identificare eventuali responsabilità di eccessiva permanenza per migliorare efficienza del sistema e soddisfazione del paziente.

Sono stati analizzati i dati 2001-2003 derivati da un database "National Hospital Ambulatory Medical Care Survey". Le variabili considerate sono state l'età dei soggetti e il livello di priorità (codice di triage), il livello di esperienza del medico, il livello organizzativo della struttura (localizzazione geografica del DEA e tipo di gestione).

I risultati indicano che la permanenza media di tutti i soggetti afferiti è risultata 255 min (range interquartile 160 – 400 min), mentre quella dei soggetti dimessi al termine delle prestazioni di pronto soccorso 120 minuti (IQR 70-199 min).

I fattori attribuibili ad un incremento del tempo medio di permanenza in Pronto Soccorso sono risultati, per i casi ricoverati: l'etnia ispanica (+ 20 min), l'esecuzione in urgenza di una TC o una RNM (+ 32 min), la provenienza da un'area metropolitana (+32 min). Le conclusioni confermerebbero che esistono fattori che certamente provocano un prolungamento della permanenza in Pronto Soccorso, ma restano ancora incerte le strategie per ridurne i tempi.

Commento di Andrea Fabbri

The electrocardiogram in the patient with syncope. Jacqueline Dovgalyuk, et al. **Am J Emerg Med 2007; 25: 688-701**

La sincope è motivo dell'1-3% delle visite al DEA e del 6% dei ricoveri ospedalieri. L'anamnesi e l'esame obiettivo generale orientano precisamente sulla diagnosi in oltre il 60% dei casi; la valutazione ECGrafica (né invasiva, né costosa) è uno dei punti chiave nella valutazione clinica di questi pazienti, sia diagnostica, terapeutica, prognostica e nella stratificazione del rischio. L'attenzione, ovviamente, non va limitata alla sindrome coronarica acuta della quale la sincope rappresenta la modalità di presentazione clinica solo di rado, in genere in soggetti anziani ed assieme ad altri sintomi e segni. Dalla letteratura si desume come, relativamente ai soggetti afferenti al DEA per sincope, un ECG anormale si associ ad un aumentato rischio di esito sfavorevole, aritmia o morte, soprattutto nei soggetti con età più avanzata, cardiopatia in labile compenso, dispnea, ridotto ematocrito ed ipotensione.

Questo articolo si sofferma in modo semplice e sintetico, attraverso 5 brevi casi clinici, sull'importanza di identificare, nell'ECG dei soggetti affetti da sincope, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, la sindrome di Brugada, la sindrome del QT lungo e la cardiomiopatia ipertrofica.

Commento di Rodolfo Ferrari

Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. Soar J, Nolan JP. **BMJ 2007; 335: 459-60**

L'ipotermia è raccomandata da linee guida internazionali, ma in pratica resta poco applicata.

Per migliorare la prognosi dei pazienti ripresi da un arresto cardiaco questo è uno dei pochi interventi che sembra avere una certa efficacia. In attesa dei risultati degli studi in corso (1-2), questo è il punto di vista dei sostenitori della tecnica.

1. Trial ospedaliero: "Hypothermia after in-hospital cardiac arrest." ClinicalTrials.gov: NCT00457431

2. Trial preospedaliero: "Induction of mild hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest." ClinicalTrials.gov: NCT00391469

Commento di Luca Iaboli

Prognostic value of elevated white blood cell count in hypertension. Schillaci G et al. **Am J Hypertens. 2007;20:364-9**

Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa è stato evidenziato un aumento del rischio di morbilità cardiovascolare in associazione con la presenza di uno stato infiammatorio, evidenziabile da elevati livelli circolanti di globuli bianchi. Questo articolo evidenzia come i pazienti ipertesi che presentano un'elevata conta leucocitaria sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari e potrebbero necessitare di un approccio di trattamento più "aggressivo" ai fini di un ottimale controllo dei valori di pressione arteriosa. Questo studio sottolinea il ruolo fondamentale della conta leucocitaria, parametro semplice ed economico da misurare, nella stratificazione del rischio nei soggetti ipertesi.

Commento di Alessandro Carbonaro UTIC – U.O. Cardiologia Catania

Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. Strazzullo P et al. **Hypertension 2007; 49: 792-798).**

La pressione arteriosa (PA), soprattutto se elevata, può essere controllata anche dalle statine: è quanto emerge da questa recente meta-analisi. Gli Autori hanno analizzato 20 studi clinici randomizzati e controllati, che hanno coinvolto oltre 800 pazienti sia normo- che ipertesi trattati, per un periodo variabile tra 4 settimane e 1 anno, con statine, con placebo, o con altri farmaci ipolipemizzanti. Dalla meta-analisi emerge che i pazienti trattati con statine presentano valori medi basali di PA sistolica (PAS) significativamente inferiori rispetto a quelli trattati con placebo o con altro farmaco ipolipemizzante (differenza, -1.9 mmHg); analogo comportamento, sebbene non

statisticamente significativo, è stato osservato per i valori di PA diastolica (PAD, -0.9 mmHg). Analizzando nel dettaglio il sottogruppo di studi che avevano arruolato pazienti con valori basali di PAS elevati o moderatamente elevati (>130 mmHg), gli effetti delle statine sono risultati ancora più sorprendenti (-4.0 mmHg; intervallo di confidenza [IC] 95%, -5.8, -2.2 mmHg); anche in questo caso analogo, seppure non significativo, è stato l'andamento dei valori di PAD (-1.2 mmHg nei soggetti con PAD >80 mmHg in condizioni basali). Gli studi che avevano invece arruolato solo pazienti con valori di PAS/PAD =130/=80mmHg hanno evidenziato solo modesti o trascurabili effetti della terapia con statine.

Commento di Alessandro Carbonaro UTIC – U.O. Cardiologia Catania

Comparison of arterial ad venous pH, bicarbonate, PCO₂ and PO₂ in initial emergency department assessment. G. Malatesha, et al. **Emerg Med J 2007;24: 569-71**

Questo studio indiano si interessa della concordanza tra i valori emogasanalitici ottenuti dal sangue arterioso e venoso, confrontando campioni ematici raccolti nel DEA (due prelievi eseguiti a distanza di tempo inferiore ai 2 minuti) su 95 pazienti, senza selezione nell'arruolamento secondo la diagnosi sospettata alla presentazione. Emerge un sufficiente livello di accordo tra i valori (rispettivamente arteriosi e venosi) relativi a pH (media 7.384 versus 7.369), PCO₂ (39 mmHg vs 42) e bicarbonati (23.58 mEq/l vs 24.32), ma non riguardo alla PO₂ (115 mmHg vs 50). E' bene sottolineare come nel presente studio siano compresi solo due soggetti con pH < 7, e quindi non sia possibile estendere le conclusioni ai pazienti che si trovino agli estremi del range di pH.

Commento di Rodolfo Ferrari

• Aggiornamenti

Le Urgenze in Oncologia. A cura di Paolo Lippe, U.O. Oncologia medica, Ospedale S. Croce, Fano

Introduzione

Fa riflettere la discrepanza fra gravità della malattia neoplastica in quanto capace di portare a morte in tempi variabili il paziente che ne è affetto e la reale urgenza, se non emergenza, di un trattamento medico atto a contrastare l'evoluzione di una data condizione patologica correlata alla neoplasia stessa. Infatti, una volta posta la diagnosi di cancro, è comune in tutti i soggetti coinvolti (pazienti, parenti e amici, personale medico e paramedico), un sentimento di ansia che porta a dover fare "tutto e subito". Ma non vi è nulla di razionale in questo atteggiamento se non il fatto che la consapevolezza di aver fatto tutto il possibile (e a volte l'impossibile) per raggiungere una diagnosi certa, una stadiazione veloce ed una terapia efficace, sicuramente genera un enorme sollievo nell'animo di tutte queste figure.

In realtà, le vere situazioni di urgenza ed emergenza oncologica sono poche e si verificano con una frequenza nettamente inferiore a quelle presenti in altre discipline internistiche. Molti docenti di Oncologia Medica descrivono nelle loro lezioni, come urgenze e/o emergenze oncologiche, solamente la sindrome mediastinica, la compressione midollare e l'ipercalemia neoplastica. Un simile approccio, seppur semplicistico è tuttavia molto realistico in quanto queste tre situazioni saranno le condizioni acute con le quali più frequentemente (se non esclusivamente) l'oncologo medico si troverà a fare i conti.

Per urgenza o emergenza oncologica, nella trattazione di questa breve guida, faremo riferimento solo a quelle situazioni cliniche acute che possono mettere a rischio la vita del paziente (emergenze) o la funzione di un dato organo o apparato (urgenze) strettamente correlate alla neoplasia e per le quali è necessario un parere urgente o urgentissimo dell'Oncologo Medico in merito alla specifica migliore strategia diagnostico-terapeutica per far fronte al quadro acuto. Non verranno invece considerate le urgenze ed emergenze che si possono verificare in un paziente oncologico quali

eventi collaterali più o meno correlati alla neoplasia, ma che possono essere gestite dall'internista poiché il loro approccio diagnostico-terapeutico non varia significativamente rispetto alle medesime urgenze ed emergenze che si verificano in pazienti non oncologici (infarti miocardici, aritmie cardiache, trombosi venose profonde, embolia polmonare, ictus ed emorragie cerebrali, ematemesi e altre emorragie acute, CID, infezioni ecc.).

1) Compressione midollare.

Le cause neoplastiche di compressione midollare sono tumori primitivi del sistema nervoso centrale (intramidollari, extramidollari intradurali ed extradurali) o lesioni secondarie di tumori generalmente polmonari, mammari, prostatici, renali e di linfomi (prevalentemente extradurali). La compressione midollare deve essere sempre sospettata in un paziente oncologico che presenta rachialgia, lombosciatalgia, deficit motori (pesantezza e rigidità di uno o più arti nei tumori a lenta crescita, paresi o paraplegia in quelli a crescita veloce come i linfomi) e/o sensitivi (parestesie) o disfunzioni autonome (alterato controllo sfinteriale). Posto il sospetto di compressione midollare, l'esame diagnostico obbligatorio è costituito dalla RM del rachide. La terapia corticosteroidica a dosaggi generosi (ad es. desametasone 8-12 mg x 2/die con gastroprotezione) deve essere iniziata subito se si sospetta una compressione midollare, anche prima della conferma da parte della RM se non è possibile eseguirla in urgenza; alla terapia steroidea si può associare, se non vi sono controindicazioni, un busto rigido o semirigido o un collare Philadelphia a seconda della sede della lesione. Una volta documentata la compressione midollare si deve valutare in tempi brevi l'opzione neurochirurgica; se quest'ultima non è fattibile il paziente deve iniziare al più presto (entro 48 ore), salvo controindicazioni, la radioterapia. Durante le fasi intermedie del trattamento radiante può essere necessario aumentare i dosaggi dello steroide per temporaneo aumento locale dell'edema e della flogosi e conseguente peggioramento dei sintomi neurologici.

2) Ipertensione endocranica

Linfomi primitivi cerebrali e metastasi con importante edema peri-lesionale sono spesso causa di ipertensioni endocraniche precoci, così come tumori che contraggono stretti rapporti col circolo liquorale come quelli del III e IV ventricolo o gliomi siti a livello dei forami di Monro e dell'acquedotto che possono dare un idrocefalo non comunicante. Le neoplasie cerebrali che invece si accrescono lentamente come gli astrocitomi e i meningiomi consentono l'instaurarsi di meccanismi di compenso e pertanto l'ipertensione endocranica è più rara e comunque si manifesta tardivamente quando le dimensioni della massa sono cospicue.

I segni e sintomi di ipertensione endocranica sono, classicamente, la bradicardia, la cefalea mattutina con vomito a getto, l'ipertensione arteriosa sistemica e l'irregolarità del respiro. L'edema papillare è il segno clinico più caratteristico della sindrome da ipertensione endocranica.

Tali sintomi e segni sono molto suggestivi di ipertensione endocranica, ma la TAC e/o la RM encefalica sono indispensabili per valutare le opzioni terapeutiche.

La terapia è molto simile a quella della compressione midollare anche se, rispetto a quest'ultima, può avvalersi dell'iperventilazione, presidio terapeutico efficacissimo e rapido, anche se non di lunga durata.

La chirurgia è il trattamento principe ove possibile ed in presenza di idrocefalo deve essere posizionato un drenaggio extratecale, pertanto la prima tappa è il consulto neurochirurgico. In assenza di indicazione chirurgica è necessario valutare il trattamento radiante e/o la chemioterapia, specie in presenza di linfomi primitivi o altre neoplasie chemio/radiosensibili. In attesa di iniziare la terapia indicata, i diuretici (mannitolo a 0,25 - 1 gr/Kg di peso corporeo ogni 3-4 ore preferendo il dosaggio minimo efficace per il rischio di effetto rebound, oppure furosemide) ed i corticosteroidi (desametasone e betametasone) costituiscono un'efficace terapia di supporto.

3) Sindrome mediastinica

È dovuta all'ostruzione neoplastica della vena cava superiore (VCS) con conseguente aumento della pressione venosa all'interno della VCS e formazione di circoli collaterali. Le cause oncologiche più frequenti di sindrome della VCS sono i carcinomi polmonari (85%), più frequentemente a piccole cellule; seguono i linfomi ed i tumori germinali, mentre le metastasi sono responsabili di una

sindrome mediastinica in meno del 10% dei casi. Nei bambini la causa di ostruzione della VCS è raramente neoplastica ed è riconducibile generalmente a linfomi.

I segni e sintomi possono essere insidiosi, specie nei tumori a crescita lenta, ma sono in genere patognomonici e comprendono dispnea, tosse, senso di oppressione toracica e cranio-facciale, presenza dei classici circoli collaterali con dilatazione delle vene del torace e del collo, eritema ed edema del volto e degli arti superiori fino alla cianosi vera e propria.

Pur essendo questi segni e sintomi patognomonici, la TAC con mezzo di contrasto è utile a confermare la causa dell'ostruzione ed a pianificare il trattamento, mentre è obbligatoria se la sindrome mediastinica compare quale primo segno di una malattia neoplastica; quando ciò accade, prima di iniziare il trattamento è necessario eseguire una biopsia diagnostica in quanto in una percentuale superiore al 50% si tratta di neoplasie potenzialmente guaribili o comunque curabili (linfomi, tumori germinali, microcitomi). La strategia terapeutica della sindrome della VCS varia a seconda dei casi. In presenza di tumori curabili o guaribili il ruolo palliativo del trattamento deve essere sempre affiancato ad un trattamento a scopo "curativo" poiché le sopraccitate neoplasie sono potenzialmente guaribili anche in presenza di sindrome mediastinica; se il quadro clinico è secondario a tumori primitivi o secondari non suscettibili di guarigione o sopravvivenza a lungo termine il trattamento palliativo deve comunque essere tempestivo per limitare il disagio generato dai gravi sintomi secondari all'aumento della pressione venosa. Se non si conosce la diagnosi di neoplasia, in attesa della biopsia (urgente) si deve mettere in atto la migliore terapia di supporto cioè ossigenoterapia, posizione seduta o semi-seduta, riposo a letto, diuretici e steroidi, eventuale posizionamento di stents ed in caso di consensuale trombosi, terapia anticoagulante o trombolitica. Se la neoplasia responsabile è un linfoma, un tumore germinale o un microcitoma, la terapia elettiva è costituita dalla chemioterapia e/o radioterapia che fanno parte anche del trattamento standard finalizzato ad ottenere la cura o la guarigione del tumore. Se si tratta di un carcinoma polmonare non microcitoma la radioterapia si è dimostrata più efficace della chemioterapia. La radioterapia immediata (entro 24-48 ore) è invece il trattamento standard di tutte le sindromi mediastiniche rapidamente ingravescenti espressione di neoplasie ad accrescimento veloce, indipendentemente dal tipo di neoplasia.

La chirurgia ha un ruolo limitato alle ostruzioni della VCS da lesioni neoplastiche benigne e nelle neoplasie a lenta crescita insensibili alla radioterapia (melanomi, sarcomi a basso grado) ove un bypass chirurgico può avere un ruolo importante specie in caso di aspettativa di vita a medio-lungo termine.

In conclusione, di fronte ad una sindrome mediastinica franca, la prima cosa da fare è chiedersi se c'è già una diagnosi istologica e se si tratta di neoplasia curabile o meno, dopodiché si può ragionare sul da farsi.

4) Ipercalcemia neoplastica

Il metabolismo calcico è regolato e mantenuto in equilibrio dalla corretta cooperazione del complesso paratormone/vitamina D (che stimola la mobilizzazione dall'osso e il riassorbimento tubulare ed intestinale) e dalla calcitonina (che invece ne inibisce la mobilizzazione ossea, favorendo la sua eliminazione renale). Pertanto si può dire che, in condizioni fisiologiche, la calcitonina è ipocalcemizzante ed il paratormone ipercalcemizzante e le loro concentrazioni ematiche sono regolate proprio dal livello calcico sierico.

L'ipercalcemia neoplastica è la complicanza metabolica più frequente potendosi presentare nel 10% circa dei pazienti neoplastici.

Per quanto riguarda l'eziologia, in presenza di metastasi osteolitiche, è la distruzione ossea stessa esercitata dalle cellule neoplastiche e dal "fattore attivante gli osteoclasti" ad indurre ipercalcemia, mentre in assenza di localizzazioni scheletriche si ipotizza l'attività di proteine ipercalcemizzanti prodotte dalla neoplasia come il PTHrP (parathyroid hormone-related protein), la prostaglandina E-2, alcune citochine e la vitamina D.

Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia sono costituite generalmente da astenia, anoressia, polidipsia e poliuria da insufficienza renale, emesi, stipsi fino all'ileo paralitico, bradicardia e altre alterazioni ECG (allungamento P-R e accorciamento Q-T), iporeflessia, sonnolenza, psicosi e

confusione mentale. La diagnosi è agevole mediante il dosaggio della calcemia, controllando sempre il livello delle proteine plasmatiche (albumina) e del calcio ionizzato per individuare eventuali ipercalcemie da iperprotidemia (ipercalcemia falsa).

La Terapia, se possibile, è innanzitutto quella antineoplastica. In fase acuta è necessario innanzitutto sospendere l'eventuale apporto di calcio, vitamina D, FANS, anti-H2, diuretici tiazidici. Nelle forme lievi, con calcemia < 13 mg/dl è sufficiente l'aumento dell'apporto idrico orale se possibile (3 litri/die), mentre nell'ipercalcemia grave (> 13 mg/dl) o sintomatica è necessario provvedere ad idratazione endovena con soluzione fisiologica 300 ml all'ora e monitoraggio della funzione cardiaca e renale + Furosemide 20-40 mg e.v. ogni 4-6 ore con controllo del potassio e magnesio. Si associano sempre gli steroidi, se non vi sono controindicazioni assolute (Desametasone 8 mg x 2 o x 3/die). La calcitonina alla dose di 4 U/Kg x 2/die abbassa rapidamente il calcio, ma ha un effetto transitorio e, recentemente è stata sostituita dai difosfonati pamidronato e zoledronato che sono potenti ipocalcemizzanti (70-100% di risposte); sia per la calcitonina, sia per lo zoledronato è necessario prestare particolare attenzione ai livelli di creatinina. La mitramicina ed il gallio citrato non vengono più utilizzati. Infine, la dialisi è da tenere in considerazione nei casi refrattari o nei pazienti uremici.

5) Sindrome da lisi tumorale

Si tratta di una grave e spesso fatale insufficienza renale con necrosi tubulare da iperuricemia, iperpotassiemia, iperfosfatemia e con ipocalcemia determinata dalla liberazione rapida dei costituenti cellulari citoplasmatici e nucleari di neoplasie altamente chemio-radiosensibili e di dimensioni elevate (linfomi, microcitomi, tumori testicolari, coriocarcinomi, tumori indifferenziati ad alta attività proliferativa). L'unico trattamento efficace è la prevenzione: il paziente che presenta neoplasie con le sopracitate caratteristiche deve essere idratato abbondantemente (2 litri/die) almeno 24-48 ore prima della chemioterapia proseguendo per i 3-5 giorni seguenti, le sue urine vanno alcalinizzate e deve assumere allopurinolo 300 mg/die a partire da almeno 48-72 ore prima dell'inizio del trattamento antiblastico. Se necessario possono essere associati diuretici dell'ansa (chemioterapia con cisplatino). La terapia della fase conclamata comprende idratazione e diuresi forzata, allopurinolo, mantenimento dell'equilibrio acido-base, dialisi.

6) Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)

È causata dalla produzione ectopica di ormone antidiuretico (ADH, vasopressina) che normalmente è prodotto dall'ipofisi in risposta all'ipovolemia e all'iperosmolarità e che promuove il riassorbimento tubulare di acqua. La neoplasia più frequentemente in causa è il microcitoma polmonare. Si documenta iposodiemia < 130 mEq/L, iposmolarità plasmatica < 280 mOsm/L, ipernatriuresi con iperosmolarità urinaria relativa, emodiluizione con riduzione dell'Hb, ematocrito e protidemia. I sintomi sono correlati alla gravità dell'iponatremia ed alla velocità con cui questa si instaura: aumento ponderale, astenia, anoressia, emesi, scialorrea, iperlacrimazione, turgore venoso, ipertensione, cefalea. Se la sodiemia scende sotto i 115mEq/L compaiono i sintomi neurologici da ingresso dell'acqua nel citoplasma neuronale con ipertensione endocranica, letargia, stato confusionale, coma e morte. Anche qui, la terapia migliore è quella antineoplastica, ove fattibile. La terapia della fase acuta è costituita dalla restrizione idrica < 500-1000 ml/die e, ove questa non sia possibile (chemioterapia con cisplatino), dall'infusione lenta e graduale (0,5-1 mEq/L/h) di soluzioni saline ipertoniche al 3% associate a furosemide. Nelle forme refrattarie può essere utilizzata la demeclociclina, ADH antagonista, al dosaggio di 300 mg x 2/die per os.

I sartanici sono un'alternativa costosa agli ACE inibitori. Sono anche meno efficaci?

A cura di *Luca Mascitelli, § Francesca Pezzetta * Servizio Sanitario, Comando Brigata alpina "Julia", Via S. Agostino 8, 33100 Udine, Italy; § Servizio di Cardiologia, Ospedale di San Vito al Tagliamento, San Vito al Tagliamento, Italy.

Com'è noto, il meccanismo d'azione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, o ACE inibitori (ACEi), differisce da quello dei bloccanti del recettore AT1 dell'angiotensina, o sartanici, soprattutto per l'effetto sulla degradazione della bradichinina e per l'azione

diametralmente opposta sui recettori AT2 dell'angiotensina II. Infatti, gli ACEi riducono l'attivazione dei recettori AT2 tramite una riduzione dell'angiotensina II circolante, mentre i sartanici, aumentando i livelli basali di angiotensina II, stimolano i recettori AT2.

Con un'abile operazione di marketing da parte delle aziende farmaceutiche queste differenze hanno fatto sì che i sartanici venissero presentati come un'evoluzione degli ACEi a fronte di una diminuzione degli effetti collaterali: "Si ha una migliore tolleranza con una simile efficacia clinica (i sartanici sono ACEi senza tosse), o addirittura con una migliore efficacia (i sartanici non sono solo ACEi senza tosse: sono molto di più)". Tuttavia, da un'attenta analisi dei dati clinici fin qui disponibili, si può affermare che l'unica documentata superiorità dei sartanici sugli ACEi è nel loro costo. Infatti dai dati dell'informatore farmaceutico 2007, si evince che in Italia una terapia di 28 giorni con 10 mg di enalapril ha un costo complessivo di € 2,49, mentre una terapia di simile durata con 50 mg di losartan (potenziale equivalenza di dose) ha un costo di € 25,66. Nonostante questa esagerata differenza di costo ed i suggerimenti delle linee guida internazionali, nella pratica clinica si riscontrano (inspiegabilmente?) sempre più prescrizioni di sartanici quale terapia di prima scelta, soprattutto nel trattamento dell'ipertensione.

Dopo la pubblicazione dello studio VALUE nel 2004¹, si è cominciato a dubitare sulla reale efficacia dei sartanici: confrontando valsartan (con dosi fino a 160 mg/die) e amlodipina (dosi fino a 10 mg/die), si è evidenziato che l'incidenza di infarti del miocardio era più comune in pazienti in trattamento col sartanico (HR= 1.19, p= 0.02). Si è però fatto osservare che le dosi di valsartan usate nel VALUE potessero essere inadeguate. Nel VALIANT² però, sono state usate dosi di valsartan raddoppiate (160 mg X 2) confrontate con captopril 50 mg X 3 nello studio di pazienti con scompenso cardiaco post-infartuale: a fronte di una parità di efficacia per gli end points in studio, si è riscontrata nel complesso una uguale presenza di effetti collaterali tra sartanico ed ACEi. Questi risultati mettono quindi in dubbio la presunta migliore tollerabilità globale dei sartanici.

Recentemente sono state pubblicate analisi dettagliate che hanno valutato se effettivamente la terapia con sartanici potesse incrementare l'incidenza di infarto miocardico in un ampio spettro di patologie^{3,4}. Prescindendo dai tipi di studi introdotti nelle diverse valutazioni, entrambe le analisi^{3,4} hanno asserito che:

- gli ACEi possono prevenire sia l'infarto del miocardio che la mortalità cardiovascolare;
- i sartanici non prevengono infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare;
- in questi ambiti, gli ACEi devono essere considerati superiori ai sartanici;
- gli ACEi devono essere considerati farmaci di prima scelta se si vuole inibire il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Le industrie farmaceutiche insistono sull'effetto dei sartanici sulla funzionalità renale, utilizzando a volte "stratagemmi statistici": ad esempio l'end-point combinato di azioni su funzionalità renale e mortalità nella nefropatia diabetica con l'uso di irbesartan è risultato favorevole⁵, ma un'attenta valutazione dei dati evidenzia che a fronte di un netto miglioramento della funzionalità renale con l'uso del sartanico, non si è riscontrato un effetto benefico sulla mortalità totale⁵. D'altro canto, l'uso di ACEi, oltre a migliorare la funzionalità renale, ha effetti benefici anche sulla sopravvivenza globale⁶.

In attesa dei risultati di nuovi trial, come l'ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), che verosimilmente aiuteranno a meglio definire le differenti proprietà di ACEi e sartanici, si può affermare che mentre non si può dubitare sull'efficacia globale degli ACEi, l'efficacia dei sartanici sembra limitata principalmente ad end points clinici surrogati, quali pressione arteriosa, funzionalità renale, segni e sintomi di scompenso cardiaco, mentre l'efficacia sui cosiddetti end points cardiovascolari "pesanti" è molto dubbia, se si eccettua il benefico effetto sullo stroke: infatti, i sartanici sembrano non avere effetto sulla mortalità globale e sulla mortalità cardiovascolare, con potenziali effetti negativi sull'incidenza di nuovi infarti del miocardio⁷. Il tutto ad un costo decisamente superiore.

Bibliografia

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. "VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial." *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
2. Pfeffer M A, McMurray J J, Velazquez E J, et al. "Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both." *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
3. Strauss MH, Hall AS. "Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox." *Circulation* 2006; 114: 838-54.
4. Tsuyuki RT, McDonald MA. "Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction." *Circulation* 2006; 114: 855-60.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
6. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, Craig JC. "Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression." *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S153-5.
7. Hall AS, Strauss MH. "More about the "ARB MI paradox"." *Heart* 2007; 93: 1011-4.

Il difficile equilibrio tra ipercoagulazione ed emorragie: il fondaparinux nelle SCA. A cura di Alessandro Carbonaro UTIC – U.O. Cardiologia Catania

Nella terapia delle sindromi coronariche acute un ruolo importante lo giocano i farmaci antitrombotici; l'eparina non frazionata (ENF) è stato il primo farmaco utilizzato nelle SCA e nelle patologie trombotiche; il suo meccanismo d'azione consiste nel potenziare l'attività dell'antitrombina III (AT III), un inibitore naturale della trombina e di altri fattori della coagulazione come il fattore Xa attivato; l'inconveniente di tale trattamento è legato alla necessità di uno stretto monitoraggio di laboratorio; per tale motivo dalla purificazione dell'eparina non frazionata sono state prodotte le eparine a basso peso molecolare dotate di una maggiore attività anti Xa, la cui posologia è definita dal peso corporeo del paziente con buona correlazione tra dose somministrata ed efficacia antitrombotica. L'enoxaparina è quella più utilizzata nelle SCA in associazione a farmaci antiaggreganti e fibrinolitici; nel 2002 è entrato in commercio il fondaparinux, la prima eparina sintetica che riproduce la frazione pentasaccaridica delle eparine, dotata di attività inibitoria selettiva sul fattore Xa sempre attraverso l'interazione con l'antitrombina III, di cui potenzia l'effetto di alcune centinaia di volte. Somministrato per via sottocutanea, non richiede alcun monitoraggio di laboratorio, viene rapidamente e totalmente assorbito raggiungendo il picco di concentrazione massima entro 2 h, con una emivita di 17 h che rende possibile una unica somministrazione giornaliera. Non interagisce con la via metabolica del citocromo 450 e viene eliminato immodificato per via renale. La sua sperimentazione clinica ha avuto inizio nel contesto della trombosi venosa e della prevenzione dell'embolia polmonare nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore con risultati favorevoli in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'eparine a basso peso molecolare.

Lo studio OASIS 5 è stato realizzato nei primi anni del 2000 per verificare la non inferiorità del fondaparinux rispetto all'enoxaparina nei pazienti con SCA non associata a sopralivellamento del tratto ST. I risultati dello studio OASIS-5, presentati all'inizio di settembre 2006 a Stoccolma durante il Congresso della Società Europea di Cardiologia, hanno indicato che il Fondaparinux è efficace quanto l'Enoxaparina nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti colpiti da una SCA, ma ha causato solo la metà delle emorragie gravi, l'effetto collaterale avverso più temuto di queste terapie. Il confronto tra i due farmaci, condotto **su 20.078 pazienti**, ai quali è stato somministrato l'uno o l'altro farmaco entro 24 ore dall'inizio della sintomatologia coronarica, ha indicato che l'insieme degli eventi di morte, infarto e ischemia refrattaria avvenuti nei primi nove giorni è

risultato simile nel gruppo di pazienti trattato con Fondaparinux (5.9%) e nel gruppo trattato con Enoxaparina, il farmaco utilizzato oggi di routine in questi pazienti (5.8%). Una forte differenza si è però manifestata riguardo all'incidenza di emorragie gravi che nel gruppo trattato con Fondaparinux è risultata ridotta quasi della metà (2.1% rispetto a 4.0% del gruppo Enoxaparina, ovvero una riduzione del 47%). Il profilo di sicurezza di Fondaparinux è risultato quindi molto più rassicurante, soprattutto se si considera che questi pazienti assumono contemporaneamente altri trattamenti potenzialmente emorragici, quali aspirina, clopidogrel, inibitori GPIIb/IIIa e possono essere sottoposti a procedure di rivascolarizzazione.

La popolazione dello studio è stata rivalutata anche a trenta e centottanta giorni considerando l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori in associazione singolarmente.

Nel gruppo fondaparinux a trenta giorni ha rivelato una tendenza verso una minore incidenza di morte, infarto e ischemia refrattaria; questa tendenza si è mantenuta fino alla fine dello studio.

La riduzione sul breve periodo delle emorragie gravi si è tradotta in una riduzione significativa della mortalità (-17%) a distanza di un mese nel gruppo di pazienti trattato con Fondaparinux.

Lo studio OASIS-5 è lo studio clinico più grande per numero di pazienti ad oggi condotto sulle sindromi coronariche acute: ha coinvolto 20.078 pazienti in 576 Unità Coronariche di 41 diversi paesi sotto la guida di Salim Yusuf dell'Università McMaster di Hamilton, Canada. L'Italia ha partecipato con 30 Unità Coronariche che hanno seguito circa 800 pazienti colpiti da SCA .

Lo studio OASIS-6 aveva l'obiettivo principale di valutare l'efficacia di fondaparinux rispetto al controllo (eparina non frazionata o placebo) nel prevenire la morte e il reinfarto a 30 giorni (end-point primario dello studio) in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI-ACS), candidati al trattamento con trombolisi o PCI primaria e in terapia standard.

L'incidenza dell'endpoint primario è risultato **significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattato con Fondaparinux** rispetto al gruppo trattato con la terapia oggi di routine in questi pazienti (9.7% rispetto a 11.2%, con una riduzione significativa del 14%). La riduzione è risultata significativa anche per la sola mortalità e anche a distanza di 3-6 mesi. I risultati migliori sono stati ottenuti nei pazienti trattati con la terapia medica per l'infarto, ovvero la trombolisi, ancora praticata in una grande percentuale di pazienti, mentre non sono risultate differenze nei pazienti sottoposti ad angioplastica. Fondaparinux ha ridotto la mortalità e i reinfarti senza un aumento delle emorragie e degli ictus

(JAMA 2006; 295: 1519-1530).

Fondaparinux e l'enoxaparina appaiono sostanzialmente simili in termini di efficacia per la prevenzione di eventi cardiaci maggiori nei pazienti con SCA, ma il fondaparinux causa un numero minore di sanguinamenti e una riduzione statisticamente significativa della mortalità a lungo termine.

Chi-kun-gunya e la Zanzara Tigre. A cura di Luca Iaboli e Carlo Zatalamiti

A luglio, nella provincia di Ravenna, sono stati segnalati vari casi di Chikungunya (1).

Si tratta di 147 persone che si sono ammalate tra Castiglione di Cervia e Castiglione di Ravenna, due piccoli paesi che formano un abitato unico diviso dal corso del fiume Savio.

I sintomi e la presenza di molti casi in un'area così ristretta hanno fatto ipotizzare che si trattasse di una malattia trasmessa da insetti. L'abbondante presenza di zanzare tigre nella zona, ha fatto subito sospettare che questo insetto, ormai stabilmente presente nel nostro paese, fosse il vettore, come dimostrato da successive analisi e dall'isolamento del virus da questa specie di zanzare (2).

Chikungunya è l'esempio di come una malattia, trasmessa da un vettore, può esprimersi improvvisamente nel villaggio globale: arriva in Italia proveniente dall'Oceano Indiano, deriva da un virus africano ed è trasmessa da una zanzara asiatica.



Aedes Albopictus (Zanzara Tigre)

Se è vero che si tratta di un'infezione "benigna" e autorisolvibile nella stragrande maggioranza dei casi, il caso è paradigmatico: se l'uomo è l'ospite definitivo di una malattia trasmessa dal vettore e il vettore è ampiamente distribuito, la globalizzazione della malattia è solo una questione di tempo, e la diffusione un rischio reale.

Le epidemie di Dengue e del West Nile virus in America ne sono un altro esempio; Malaria, Febbre Gialla e Rickettsiosi potenziali patogeni all'orizzonte (3).

Il virus Chikungunya (CHIK), è un virus a RNA che appartiene alla famiglia Togaviridae ed al genere Alphavirus, che comprende inoltre i virus causa della Encefalite Equina ed altri virus meno famosi e meno diffusi (Mayaro, O'nyong nyong e Sindbis).

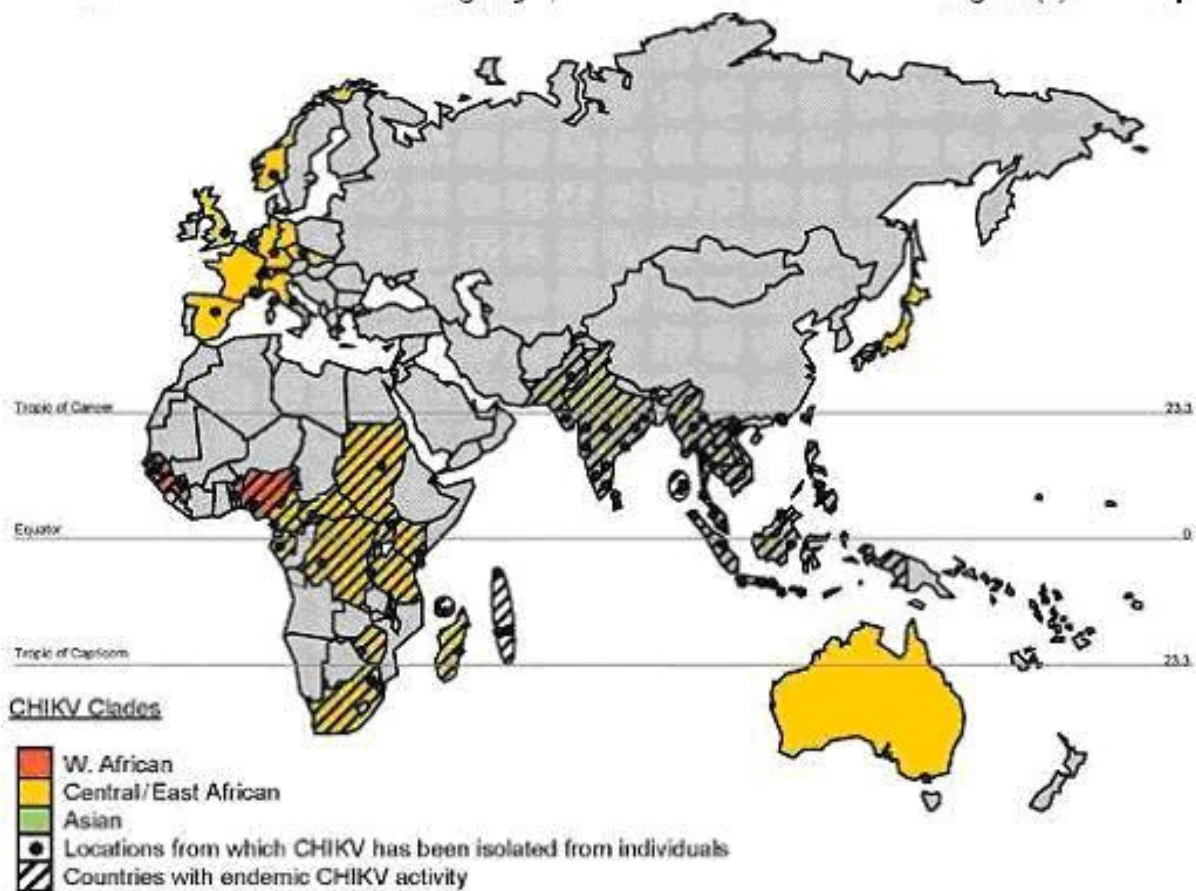
Il virus ha un'ampia diffusione globale: è presente in buona parte dell'Africa sub-Sahariana, in India, in Sri Lanka e nel Sud-Est Asiatico (4). Indagini sierologiche hanno mostrato che il 20-90% delle popolazioni che abitano questi paesi sarebbero immunizzate al CHIK (4).

Dopo la prima epidemia riconosciuta di Chikungunya nel '52-'53 in Tanzania (6-7), una seconda è scoppiata nel '56 in Sud Africa, e negli anni ne sono seguite altre, anche di grandi dimensioni.

Fra le più note quella che dal 2005 al 2007 ha colpito almeno 300.000 persone, partendo probabilmente dalle coste del Kenya nel 2004, attraversando le Comore, La Reunion, Madagascar, Mauritius e Seychelles, sino allo Sri Lanka ed alle Maldive. Ancora più imponente è l'epidemia che dal 2006 colpisce l'India, producendo fino ad ora, assieme alla Dengue, almeno 1.500.000 casi.

A seguito di queste epidemie, fra il 2005 ed il 2007 sono stati riportati casi importati in numerosi paesi: Australia, Belgio, Canada, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Germania, Hong Kong, Giappone, Norvegia, Spagna Svizzera, Regno Unito, USA ed anche in Italia, con almeno 17 casi documentati di persone malate rientrate nel nostro paese fra il luglio e il settembre del 2006 (5).

Distribuzione del Virus Chikungunya, modificato da Powers e Logue (6) senza permesso



Come fare diagnosi? Il termine Chikungunya deriva dalla regione del Makonde, un altipiano nel sud della Tanzania, dove è stata descritta la prima epidemia negli anni '50 (7). La parola deriva dal

verbo “chikungunya” (8), cioè contorcersi, e ben descrive la caratteristica forse più saliente della malattia, sia in fase acuta che cronica: il dolore alle articolazioni, soprattutto caviglie e polsi, descritto da molti pazienti come il peggiore mai provato, che era così definito nella prima descrizione di Robinson: “the pain was frightening in its severity, completely immobilizing many patients” (7).

Il dolore intenso alla compressione del polso sarebbe un segno diagnostico importante (9).

Si tratta di una poli-artralgia simmetrica, una distinzione importante nelle regioni in cui è presente anche il Dengue, la “breakbone fever” (10), che colpisce solitamente 1 articolazione (11). Si può assistere a gonfiore delle articolazioni senza versamento intrarticolare. L’artralgia può trascinarsi per periodi anche molto lunghi (da diversi mesi fino ad anni).

Altri sintomi, elencati in tabella, sono derivati da uno studio di più di 150 casi, nel corso dell’epidemia che ha colpito l’isola della Reunion, coinvolgendo ~266,000 persone (11).

Tra i limiti maggiori dello studio, il fatto che si tratta di uno lavoro retrospettivo, ma soprattutto che riguarda i pazienti più gravi, cioè quei pochi che sono stati inviati in ospedale, mentre il resto della popolazione è stato trattato ambulatorialmente. Nello studio in esame i decessi sono stati 5, tutti in pazienti anziani (età media 79,4 anni), con pluripatologie.

Dati tratti da 150 pazienti nel corso dell’epidemia dell’Isola Reunion 2005-’06 (11)

Segni/Dati laboratorio	% pazienti	Note
Artralgia	96 %	vedi testo per caratteristiche
Febbre	> 90%	esordisce improvvisamente ed è solitamente severa (in media 38.9 C°)
Rush maculo-papuloso	40%	sottostimato: i pazienti sono esaminati nel 2 giorni dall’esordio, mentre l’esantema appare dopo il terzo giorno. Solitamente risparmia il volto
Sintomi gastrointestinali	47%	Si tratta di addominalgia, diarrea
Linfoadenopatia cervicale/Tosse secca	9%	
Segni emorragici	Molto rari	al contrario del Dengue
Linfopenia	79%	conta linfocitaria < 1000 cell/mm
Trombocitopenia modesta	39%	altra differenza importante con il Dengue, in cui la trombocitopenia è frequente e severa (< 100.000)
Ipocalcemia	55%	< 2,25 mmol/L, non spiegata
Transaminasi elevate	10%	

I sintomi possono durare da una settimana ad alcuni mesi, ma è vero il contrario, ed il Chikungunya può essere asintomatico.

La diagnosi si fa ricercando anticorpi nel siero, mentre il virus si isola su sangue eparinizzato. Recentemente l’identificazione è possibile tramite PCR, ed il risultato a disposizione in 2 giorni (12).

Non esiste alcun trattamento specifico, e la terapia è basata sulla somministrazione di sintomatici. Nelle aree endemiche tutte le persone affette da febbre Chikungunya dovrebbero essere protette dalle punture di insetti, per evitare che questi ultimi possano propagare l’infezione.

Le misure per prevenire l’epidemia di Chikungunya comprendono: sorveglianza medica, sorveglianza entomologica, controllo delle zanzare e informazione del cittadino. Sul primo aspetto il Pronto Soccorso può giocare un ruolo importante di salute pubblica, documentando tempestivamente nuovi casi. Ovvio e banale: diagnostico solo ciò che conosco, e sino a ieri, anche se il NEJM gli ha dedicato un’edizione in febbraio (3), ed il più specialistico Lancet Infectious Disease una in maggio (13), in pochi conoscevano questa malattia.

A questo proposito una considerazione finale. Numeri alla mano, Chikungunya uccide più dell’aviaria, ma non interessa alla stampa e nemmeno all’industria farmaceutica (14). In 4 anni,

l'avaria ha fatto 124 morti in tutto il mondo, mentre Chikungunya ne ha fatti 200 in tre mesi nella sola isola di Reunion (13).

Ma a quasi nessuno interessa, e non è solo una coincidenza il fatto che non c'è vaccino e non ci sono terapie conosciute: da un lato una malattia orfana di padrini commerciali, rinchiusa all'interno delle sole notizie scientifiche, dall'altro il tamburo che batte sul "rischio aviaria" che continua ad essere solo un rischio ipotetico e ben sponsorizzato.

Country	Cases	Deaths reported/ (estimated)	Mortality rate per 100 000 cases
Réunion (France)	258 000	237	91.8
India reported by government	1391165	0	0
India conservative estimate	1391165	(1194)	91.8
India moderate estimate	6.5 million*	(6389)	91.8
India full estimate	6.5 million	(19168)	275.6†

*Assuming under reporting—actual numbers estimated as five times the reported number. †Assuming mortality in India is three times that in Réunion.

Decessi riportati e stimati a Reunion e in India, tratto da (15) senza permesso

- (1) Tratto da una mail della regione Emilia Romagna. "Segnalazione di casi sospetti o accertati della Chikungunya." circolare numero 220422 del 30/08/2007
- (2) Bonilauri P, Bellini R, Calzolari M, Angelici R, Venturi L, Pacciarini ML, Cordioli P, Merialdi G, Dottori M. "PCR detection of Chikungunya virus in Aedes albopictus captured in two Italian villages during an outbreak of the disease." Emerg Infect Dis; in press.
- (3) Charrel RN, De Lamballerie X, Didier Raoult D. "Chikungunya Outbreaks — The Globalization of Vectorborne Diseases." NEJM 2007; 356;8:769-71.
- (4) Service MW. "The Encyclopedia of Arthropod-transmitted Infections." CABI Publishing 2001; 115-118
- (5) Beltrame A, Angheben A, Risoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Talleri G, Lipani FL, Gobbi F, Canta F, Castelli F, Gulletta M, Bigoni, S, Del Punta V, Iacovazzi T, Romi R, Loredana N, Ciufolini MG, Rorato G, Negri C, Viale P. "Imported Chikungunya Infection, Italy." Emerg Infect Dis 2007; 13(8): 1264-1266
- (6) Powers AM, Logue CH. "Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus." J Gen Virol. 2007; 88(Pt 9):2363-77
- (7) Robinson MC. "An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features." Trans R Soc Trop Med Hyg 1955; 49:28–32.
- (8) Lumsden WHR. "An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. General Description and Epidemiology." Trans R Soc Trop Med Hyg 1955; 49:33–57.
- (9) Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, et al. "Novel Chikungunya virus variant in travellers returning from Indian Ocean islands." Emerg Infect Dis 2006;12:1493-9.
- (10) Wilder-Smith A., Schwartz E. "Dengue in Travelers." NEJM 2005; 353;9:924-932
- (11) Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, Wengling C, Michault A, Paganin F. "Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients." Clinical Infectious Diseases 2007; 44:1401–7
- (12) <http://www.cdc.gov/eid/content/13/5/764.htm>
- (13) Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Michel Strobel M. "Chikungunya, an epidemic arbovirolosis." Lancet Infect Dis 2007; 7:319–27
- (14) Tratto da articolo del 2006! Reperibile online al sito: http://eurosalus.lycos.it/20060603_chikungunya_aviaria.html
- (15) Mavalankar D, Shastri P, Raman P. "Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster." Lancet Infect Dis 2007; 7:306-7