

n° 82 ottobre 2008

## indice

### Review e linee guida

- Mc Cain and Obama on Emergency Care: The Candidates' Approach to Emergency Care. Eric Berger. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 265-267
- Management of acute bleeding from a peptic ulcer. Gralnek IM, barkun AN, Bardou M. *N Engl J Med* 2008; 359: 928-37.
- Understanding Clinical Dehydration and Its Treatment. Thomas DR et al. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 292-301

### Lavori

- Management of upper gastrointestinal hemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. Peter A Henriksen, *et al.* *QJM* 2008;101: 261-267
- Pre-hospital Initiation of Tirofiban in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty (On-TIME 2): a Multicentre, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Arnoud W J van't Hof, et al., on behalf of the Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. *Lancet* 2008; 372; 573-546
- Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. Sung-A Chang ET AL. *American Heart Journal* 2008; 156: 375-83.
- Long-term Clinical Outcomes Following Coronary Stenting. Kevin J. Anstrom et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1647-1655.
- Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. Gueugniaud P-Y et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30.
- Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. David R Gerber. *Crit Care Med* 2008;36:1068-74

### Aggiornamenti

- Qualche "novità" rappresentata dagli studi più importanti (.. o forse attesi) presentati alla sessione Hot line del Congresso Europeo di Cardiologia (ESC), Monaco 2008. A cura di Alessandro Carbonaro
- Una riflessione sulla ricerca (medica ma non solo). A cura di Luca Iaboli

**Redattore Capo:** Mauro Fallani<sup>1</sup> [mauro.fallani@sanita.marche.it](mailto:mauro.fallani@sanita.marche.it) **Redazione:** Andrea Fabbri<sup>2</sup> [dr.andrea.fabbri@gmail.com](mailto:dr.andrea.fabbri@gmail.com) Rodolfo Ferrari<sup>3</sup> [dr.rofer@libero.it](mailto:dr.rofer@libero.it) Luca Iaboli<sup>4</sup> [liaboli@hotmail.com](mailto:liaboli@hotmail.com) Rita Previati<sup>5</sup> [preri@libero.it](mailto:preri@libero.it) **Supervisore:** Alberto Vandelli<sup>2</sup> [a.vandelli@ausl.fo.it](mailto:a.vandelli@ausl.fo.it)

<sup>1</sup>U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, <sup>2</sup>DEA AUSL di Forlì, <sup>3</sup>DEA S.Orsola-Malpighi Bologna, <sup>4</sup>DEA Reggio Emilia, <sup>5</sup>DEA Ferrara

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

- **Review e linee guida**

## **Mc Cain and Obama on Emergency Care: The Candidates' Approach to Emergency Care. Eric Berger. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 265-267**

Negli ultimi anni la sanità ha assunto sul piano politico negli USA un ruolo di spicco, quantomeno per la rilevanza economica e sociale; dal piano sanitario nazionale del 1994 (Clinton Care plan), il numero di cittadini privi di assistenza sanitaria è cresciuto da 35 a 47 milioni. In vista delle prossime elezioni presidenziali, le principali riviste mediche si stanno occupando dei diversi scenari che si prospettano in caso di successo dell'uno o dell'altro contendente. Barack Obama e John McCain (senatori rispettivamente Democratico e Repubblicano) stanno condividendo alcuni punti del programma (aumento dell'accesso alle assicurazioni, contenimento dei costi, investimento in ambito tecnologico, superamento del progetto dell'Health Savings Accounts del presidente Bush).

Obama punta sull'intervento di fondi privati per estendere la copertura assicurativa in modo indipendente dalla storia di malattia e dallo stato di salute, con premi equi e stabili, e sulla possibilità di usufruire di un piano assicurativo sponsorizzato dal governo; le fonti di Obama dichiarano che la copertura sarebbe garantita a tutti i non assicurati (il 50% complessivo invece secondo gli esperti, ma garantita a tutti i bambini) al costo di 65 miliardi \$ (102 secondo gli esperti). McCain intende invece rivedere le quote di tassazione dei lavoratori attualmente assicurati, con un fondo a credito individuale e familiare fisso (rispettivamente 2.500 e 5.000 \$); secondo gli esperti ciò ridurrebbe il numero dei non assicurati a 38 milioni; i sostenitori sottolineano la possibilità di farsi carico dei consumatori considerando la salute come prezioso valore, i critici sottolineano come si troveranno in difficoltà i 50-60enni con problemi di salute preesistenti e le famiglie (inadeguati i 5mila \$ rispetto ai costi medi di 12mila previsti). I programmi sono ancora nella sfera concettuale, dato che l'apparato di base non impedirà a successivi "dettagli" di deformarne gli esiti, soprattutto quando restano da definire i costi e come e dove reperire le risorse per coprire le spese.

Riguardo alla Medicina d'Urgenza, il solo Obama può vantare un precedente, avendo presentato l'Improving Emergency Medical Care and Response Act del 2007 per garantire fondi al sistema di emergenza, considerandone l'eccessivo carico assistenziale e la necessità di rispondere in prima linea alle condizioni di crisi sanitaria prevedibili o meno nel prossimo futuro, con particolare attenzione ad implementare il sistema di coordinazione e comunicazione delle informazioni; il provvedimento è decaduto però presso una delle commissioni del Senato. Al meeting annuale SAEM / ACEP (Society for Academic Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians) i rappresentanti dei candidati si sono confrontati in un dibattito aperto. Il referente di Obama ha espresso l'intento di regionalizzare il sistema sanitario per connettere in rete assistenziale i DEA che ora sono invece entità isolate, opponendosi all'idea che l'aumento degli accessi e l'affollamento ai DEA sia imputabile esclusivamente ai soggetti privi di documenti e di assicurazione. Anche l'incaricato di McCain ha affrontato il tema della regionalizzazione, con particolare attenzione ai sistemi di comunicazione ed all'ottimizzazione delle risorse, prefigurando un nuovo sistema di rimborsi dedicato alla copertura delle prestazioni nel DEA per coloro che non abbiano sbocchi alternativi di cura. La regolamentazione delle assicurazioni sanitarie secondo il piano di Obama avrebbe impatto sui DEA per quanto riguarda fondi e rimborsi, con particolare riguardo ai pazienti affetti da psicopatologie; l'interesse di McCain si focalizza anche su malpractice ed aspetti medico legali. Entrambi i candidati prevedono interventi sulle banche dati elettroniche da cui attingere informazioni (ad esempio per prendere visione ed evitare ripetizione nel DEA di indagini già eseguite); in tale direzione George W. Bush ha destinato 165 milioni \$ fiscali nel 2008 (cifra ritenuta insufficiente, circa quanto un singolo piccolo ospedale spende in tecnologia in un anno); Obama intende stanziare al riguardo 5 miliardi di \$ in 5 anni. Per quanto l'agenda immediata del prossimo presidente degli USA sarà polarizzata da guerra e crisi economica, la riforma sanitaria potrebbe far parte dei provvedimenti del secondo anno di mandato, dipendendo anche da quanto gli elettori e l'opinione pubblica manderanno messaggi in tal senso ai politici nel periodo pre-elettorale; l'impressione a priori è comunque che entrambi i candidati intendano rettificare e "rattoppare" l'attuale sistema sanitario, piuttosto che non riformarlo nell'essenza ed oltrepassarlo a fronte delle prospettive di prevedibili nuove priorità.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

**Management of acute bleeding from a peptic ulcer.** Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. *N Engl J Med* 2008; 359: 928-37.

In questa Review di autori provenienti da Centri di Gastroenterologia di vari Paesi (Israele, Francia, Canada) vengono riassunte le correnti indicazioni per la stabilizzazione iniziale, la stratificazione del rischio e il trattamento dei pazienti con sanguinamento acuto gastrointestinale. Ciò può rappresentare un'indicazione utile per il medico d'urgenza, che è il primo a vedere e trattare questi pazienti.

- **Gestione iniziale.** Nei pazienti che si presentano con ematemesi e/o melena va effettuata appena possibile una valutazione accurata dello stato emodinamico. In caso di importante riduzione della volemia i pazienti avranno tachicardia a riposo (>100/m'), ipotensione (PA sistolica <100 mmHg) o cambiamenti posturali ( ad esempio incremento delle pulsazioni di 20 battiti/m' o calo della pressione arteriosa >20 mmHg nella stazione eretta). Da valutare anche l'aspetto delle mucose, delle vene del collo e l'output urinario. La prima priorità nella stabilizzazione emodinamica è il ripristino della volemia, con infusione di cristalloidi attraverso cateteri venosi di largo calibro (ad esempio 2 cateteri periferici di 16 o 18 Gauge o un accesso centrale se non sono disponibili accessi vascolari periferici). Sempre indicata è la somministrazione di ossigeno supplementare. In caso di tachicardia e/o ipotensione, specialmente in pazienti anziani con cardiopatie concomitanti, va considerata la trasfusione di globuli rossi concentrati. Se indicato, vanno corrette eventuali coagulopatie. L'inserimento di un sondino nasogastrico può essere utile, anche se l'interpretazione delle informazioni ottenibili con questa procedura non sempre è univoca. Ad esempio, si ritiene che il riscontro di sangue rosso nell'aspirato gastrico sia un fattore prognostico avverso e una indicazione ad una immediata gastroscopia. Tuttavia, l'assenza di sangue o di materiale caffeeano non consente di escludere un sanguinamento in atto o ricorrente, poiché si è visto che circa il 15% dei pazienti senza sangue nell'aspirato gastrico hanno poi lesioni attive all'endoscopia.
- **Stratificazione del rischio.** Due sono le scale proposte per la stratificazione del rischio nel paziente con sanguinamento gastrointestinale, la scala di Blatchford e quella di Rockall. Il punteggio della scala di Blatchford va da 0 a 23, e più alto è il punteggio e maggiore è il rischio. La scala di Rockall completa (che comprende quella clinica e quella con i dati dell'endoscopia) varia da 0 a 11. Se < 2, il rischio di risanguinamento o morte è basso. I pazienti ad alto rischio vanno sottoposti ad endoscopia precoce e a monitoraggio intensivo per almeno 24 ore.

Blatchford Score (calcolato alla prima valutazione del paziente):

parametri di laboratorio e clinici	punteggio
Pressione sistolica 100-109 mmHg	1
Pressione sistolica 90-99 mmHg	2
Pressione sistolica < 90 mmHg	3
Azotemia 6.5-7.9 mmol/L	2
“ 8.0-9.9 mmol/L	3
“ 10-24.9 mmol/L	4
“ >25 mmol/L	6
Emoglobina nell'uomo 12-12.9 g/dl	1
“ 10-11.9g/dl	3
“ <10 g/dl	6
Emoglobina nella donna 10-11.9 g/dl	1
“ <10 g/dl	6
Polso > 100/m'	1
Melena	1
Sincope	2
Epatopatie	2
Insufficienza cardiaca	2

Rockall Score (clinico):

dati clinici	punteggio
Età < 60 aa	0
60-79aa	1
>80aa	2
FC >100/m'	1
Pa sistolica <100 mmHg	2
Patologie concomitanti cardiache	2
Insufficienza epatica, renale cancro metastatico	3

#### Rockall Score (completo):

Aggiungere a quello clinico i seguenti dati derivanti dalla endoscopia:

Non lesioni	0
Ulcera peptica, erosione, esofagite	1
Cancro del tratto gastrointestinale superiore	2
Segni endoscopici di emorragia recente: ulcera con base pulita	0
Sangue nel tratto gastrointestinale superiore, sanguinamento attivo, vaso visibile, coagulo	2

- **Terapia.** I pazienti ad alto rischio devono essere ricoverati, monitorati per almeno 24 ore, e devono essere sottoposti ad endoscopia precoce, con eventuale emostasi per via endoscopica, se si repertano ulcere sanguinanti. Una seconda endoscopia dopo 24 ore non è raccomandata di routine, ma consigliata se vi sono evidenze cliniche di sanguinamento ricorrente. I pazienti a basso rischio non necessitano di osservazione protratta e possono essere dimessi dopo l'endoscopia. Nella tabella seguente sono indicati i criteri proposti per identificare i pazienti a basso rischio che potrebbero essere candidati ad una dimissione precoce dall'ospedale:

<b><i>Criteri per selezionare pazienti a basso rischio, candidati ad una breve permanenza in ospedale</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età &lt; 60 anni</li> <li>• Assenza di instabilità emodinamica</li> <li>• Assenza di patologie concomitanti severe (ad esempio BPCO, cirrosi epatica, patologie oncologiche ematologiche, insufficienza renale cronica, ictus)</li> <li>• Emoglobina &gt; 8-10 g /dl dopo adeguata espansione volemica, senza necessità di trasfusioni</li> <li>• Normali parametri emocoagulativi</li> <li>• Inizio del sanguinamento in sede extra-ospedaliera</li> <li>• Riscontro di ulcera a fondo pulito o endoscopia negativa</li> <li>• Adeguata assistenza a domicilio, con possibilità di rientro in ospedale in caso di necessità</li> </ul>

Dal punto di vista farmacologico, anche se non ci sono trials concordanti, è raccomandata la somministrazione di inibitori di pompa protonica in bolo endovenoso, seguito da infusione continua per 72 ore dopo l'endoscopia. Non esistono invece evidenze a sostegno degli anti-H2. La somministrazione di inibitori di pompa ad alte dosi in attesa dell'endoscopia non sembra interferire con l'outcome del paziente, anche se nei pazienti trattati prima con la terapia farmacologica è più alto il riscontro poi di lesioni a basso rischio all'endoscopia. La somatostatina e l'octreotide inibiscono sia la secrezione acida che di pepsina, tuttavia non sono raccomandati di routine nei pazienti già trattati per via endoscopica.

#### **Commento di Rita Previati**

#### **Understanding Clinical Dehydration and Its Treatment. Thomas DR et al. J Am Med Dir Assoc 2008; 292-301**

La disidratazione è un problema di sempre maggior riscontro nei PS, specie negli anziani, nei periodi caldi e a seguito di terapie diuretiche aggressive. Nella pratica clinica la disidratazione si riferisce a una perdita di acqua, con o senza sali, ad una velocità maggiore rispetto ai meccanismi di rimpiazzo. In base alla concomitante o non perdita di sali si distinguono 2 forme di cui la prima, in cui vi è sola perdita di acqua, si realizza una iperosmolarità mentre l'iponatremia caratterizza la

seconda forma. L'aumento del rapporto fra azotemia e creatinina è presente nelle due forme mentre un aumento dell'ac. urico si ha nelle forme iponatriemiche. Ovvio l'importanza dei fluidi con cui cercare il reintegro, privilegiando le soluzioni ipotoniche nella forma iperosmolare e quelle isotoniche nell'altra. Attenzione particolare deve essere fatta alla gradualità del reintegro in funzione del Pz (negli anziani molti liquidi in tempi brevi sono pericolosi) e nei casi con ipoNa a non superare l'aumento di 1 mEq/h di Na per evitare la mielinolisi pontina. A chi, come il sottoscritto, ha ormai i capelli bianchi farà piacere sapere che le infusioni sottocutanee stanno rientrando nell'armamentario terapeutico, specie associate a ialuronidasi ricombinante che permette una migliore diffusione dei liquidi (sol Fis, Gluc 5%, Ringer) nel sottocute. Le infusioni sottocute non sono indicate nelle forme severe ma si sono dimostrate più efficaci dell'infusione ev nei soggetti con confusione e difficoltà di accesso venoso; tale terapia, se applicata nei Pz istituzionalizzati, potrebbe ridurre il ricorso successivo al PS.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. Venkata C, Ram S. Am J Med 2008; 121:656-663**

In questa review di recente pubblicazione sono riassunte le azioni farmacologiche e le prospettive future, alla luce del loro specifico meccanismo d'azione, dei bloccanti i recettori dell'angiotensina (ARBs). Si tratta di farmaci ampiamente diffusi sul mercato farmaceutico, che propone continuamente nuove molecole, con ampio spettro di indicazioni. Anche se non considerabili farmaci d'emergenza, un sempre più elevato numero di pazienti che accedono al dipartimento d'emergenza sono in terapia con questi farmaci. Inoltre, anche il medico d'emergenza può trovarsi nella situazione di valutarne un possibile utilizzo, ad esempio nelle sindromi coronariche, nello scompenso cardiaco, nei pazienti ipertesi.

- Il sistema "renina-angiotensina" e il suo blocco farmacologico. E' noto che l'angiotensina II deriva dalla angiotensina I ad opera dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Si lega a 2 tipi di recettori: il recettore di tipo 1 (AT1), che media la vasocostrizione, la ritenzione idrica, l'aumento del riassorbimento tubulare di sodio, la diminuzione della funzione endoteliale, lo stimolo al deposito di tessuto connettivo e il recettore di tipo 2 (AT2) che determina invece vasodilatazione, riduzione del riassorbimento di sodio, incremento delle funzioni dell'endotelio e riduzione dei depositi di tessuto connettivo. I recettori di tipo 1 sono diffusi nell'apparato cardiovascolare, renale, endocrino, e nel sistema nervoso. I recettori di tipo 2 sono invece attivati principalmente in situazioni di stress e sono presenti nel cuore, rene, pancreas, surrene. L'equilibrio fisiologico fra l'espressione di questi due recettori, che producono effetti opposti, non è ancora completamente chiarito. I farmaci che bloccano i recettori per l'angiotensina II (ARBs), inibiscono l'attivazione del recettore di tipo 1, determinando, con un meccanismo di feed-back, l'incremento della produzione di angiotensina II, che, in condizioni di stress, modula l'attivazione dei recettori di tipo 2, con conseguente vasodilatazione.
- Evidenze cliniche e terapeutiche degli ARBs.
  - Effetti antipertensivi: Molti trials clinici hanno valutato gli effetti antipertensivi degli ARBs su pazienti con vari gradi di ipertensione, compreso pazienti anziani, pazienti con ipertrofia ventricolare sin, con fattori di rischio multipli o con danni d'organo, come insufficienza renale. La somministrazione in dosi singole controlla la pressione per 24 ore. L'obiettivo di normalizzazione della pressione diastolica (<90 mmHg) viene raggiunto dopo 5 settimane di trattamento nel 33% dei casi di ipertensione severa (trial sull'irbesartano pubblicato nel 2006). La percentuale di effetti collaterali non è stata superiore a quella dei pazienti trattati con placebo. Gli ARBs sono controindicati in gravidanza, nell'iperkaliemia e nella stenosi bilaterale delle arterie renali.
  - Effetti sullo scompenso cardiaco: esistono evidenze cliniche a favore dell'uso dei sartani (losartan, telmisartan, olmesartan, candesartan, valsartan) nello scompenso cardiaco congestizio, anche se i risultati di molti trial sono influenzati dall'uso anche di altri farmaci come beta bloccanti o ace-inibitori)

- Effetti sulla funzionalità renale: gli effetti sulla funzionalità renale vanno oltre gli effetti antipertensivi. Miglioramenti della funzionalità renale si hanno anche in pazienti normotesi, diabetici e non diabetici.
- Stroke: molti trials clinici hanno evidenziato una riduzione dell'incidenza dello stroke. Per esempio, uno studio del 2002 su Lancet ha riportato una riduzione del 25% dello stroke in un gruppo di pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra trattati con losartan rispetto al gruppo di pazienti trattati con atenololo. Anche nella prevenzione secondaria dello stroke sia il candesartan che l'eprosartan si sono rivelati efficaci.
- Associazione con diuretici: per ottenere un miglior controllo della pressione è consigliata l'associazione con l'idroclorotiazide, in particolare nei pazienti non responsivi alla monoterapia iniziale. Nei diabetici l'associazione con idroclorotiazide contrasta la tendenza a trattenere sodio.
- Potenzialità future degli ARBs.
  - Fibrillazione atriale: Attualmente non esistono evidenze sufficienti per raccomandare i sartani nella prevenzione della fibrillazione atriale, tuttavia sono in corso numerosi studi sul loro utilizzo sia nella fibrillazione atriale parossistica sia per la prevenzione degli eventi vascolari nella fibrillazione ricorrente. Questo ambito di intervento può costituire un'interessante prospettiva anche per il medico d'urgenza.
  - Associazione ARBs+ ACE inibitori: quando è importante inibire il sistema renina-angiotensina, l'associazione fra le due classi di farmaci fornisce un blocco più completo rispetto al singolo farmaco. Ad esempio, è già stato provato che l'associazione è più efficace nell'abbassare la pressione e nella riduzione della microalbuminuria nella nefropatia diabetica. Questo è tuttavia l'unico ambito in cui può al momento essere proposta, in base alle evidenze raggiunte, l'associazione fra questi farmaci. Infatti, nelle sindromi coronariche è stata provata una efficacia equivalente fra ARBs e ACE inibitori in termini di effetti cardiovascolari ed endoteliali, ma la loro associazione non ha portato ad un incremento dei vantaggi. Sono ancora in corso studi al riguardo, in particolare sulla selezione dei pazienti che potrebbero trarre vantaggio dall'associazione.

### Commento di Rita Previati

## • Lavori

### **Management of upper gastrointestinal hemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. Peter A Henriksen, et al. QJM 2008;101: 261-267**

L'aumento delle indicazioni (ed in particolare dell'utilizzo di stent coronarici) e della durata del trattamento anti-piastrinico di associazione, aumenterà parallelamente la frequenza con la quale al DEA si presenteranno per emorragia del tratto gastroenterico superiore soggetti in terapia combinata con acido acetilsalicilico (ASA) e clopidogrel (rischio dell'1.3% di sanguinamento significativo a 30 giorni). E' noto come ogni forma di sanguinamento correli con una prognosi infausta nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA); il trattamento in questi casi include la sospensione della terapia anti-trombotica (con rischio di ischemia ricorrente e di trombosi dello stent) e la trasfusione di eritrociti concentrati (con possibili effetti nocivi; vedi anche Novità in Urgenza numero 80). Per questo i pazienti con SCA con lesioni gastrointestinali a basso rischio dovrebbero per lo più essere trattati con una breve sospensione della terapia antiplastrinica e conservativamente rispetto all'opzione trasfusionale.

I rischi connessi alla sospensione del trattamento antiplastrinico dipendono dai fattori di rischio per trombosi dello stent, dalla sede dello stent, dall'entità di tessuto miocardico dipendente dall'irruzione del vaso reso pervio dallo stent. L'interruzione dell'ASA in prevenzione primaria o secondaria correla con un aumento di 1.8 volte nel rischio relativo di trombosi arteriosa (con un intervallo medio di 10 giorni tra sospensione ed ischemia), soprattutto nei soggetti affetti da SCA ed ancor più nei portatori di stent, nei quali l'interruzione del trattamento antiplastrinico è il principale

predittore di trombosi precoce dello stent (1.3% complessivo di trombosi negli stent medicati a 9 mesi; 29% di trombosi subacuta dello stent in coloro nei quali la terapia antiplastrinica sia stata sospesa nei primi 30 giorni). La funzione piastrinica resta alterata sino a 5 giorni dopo sospensione della terapia (da studi su volontari sani), ma la durata dell'effetto antiplastrinico non è definita nei soggetti con sanguinamento in atto; si consiglia comunque di sospendere sia ASA che clopidogrel nelle 24 ore successive ad una significativa emorragia dal tratto superiore; in questo periodo deve essere eseguita una valutazione del rischio di sanguinamento prolungato, soprattutto in base agli elementi raccolti durante lo studio endoscopico. La ripresa della terapia antiplastrinica dipenderà allora dal bilancio tra il profilo di rischio e le probabili conseguenze di una trombosi dello stent da una parte e del protrarsi dell'emorragia dall'altra. Il clopidogrel, poi, mostra un effetto protrombotico di rimbalzo alla sua cessazione durante trattamento antiplastrinico di associazione, e se ne consiglia pertanto la ripresa dell'assunzione in 1-2 giorni dopo significativa emorragia gastrointestinale; l'ASA invece, più spesso causa di danno gastroduodenale, dovrebbe prevedere in tal caso una ripresa nell'arco di 1-2 settimane. Tra gli altri provvedimenti, una endoscopia eseguita precocemente (entro 24 ore se non altrimenti indicato) riduce il rischio di risanguinamento, il ricorso al trattamento chirurgico ed alle trasfusioni di emoderivati. L'atteggiamento consigliato relativamente all'utilizzo di trasfusioni di eritrociti concentrati è sostanzialmente conservativo (mantenendo un livello di emoglobina  $\geq 8$  g/dl, o più elevato se in presenza di ischemia o insufficienza cardiaca). Gli inibitori di pompa protonica in prevenzione secondaria per le emorragie nei soggetti in terapia con ASA riducono nettamente l'incidenza di risanguinamento.

In conclusione viene proposto un algoritmo di orientamento, sottolineando come i punti decisionali fondamentali siano la valutazione del bilancio tra rischio della persistente emorragia e di trombosi dello stent, l'obiettivo della più breve sospensione possibile della terapia antiplastrinica, un limitato ricorso (quando possibile, cioè in assenza di shock e di livelli di emoglobina non inferiori agli 8 g/dl) al trattamento trasfusionale.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

**Pre-hospital Initiation of Tirofiban in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty (On-TIME 2): a Multicentre, Double-Blind, Randomized Controlled Trial.** Arnoud W J van't Hof, et al., on behalf of the Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. **Lancet 2008; 372; 573-546.**

Nel paziente con STEMI l'impiego tempestivo e appropriato di antiaggreganti piastrinici rappresenta un elemento fondamentale del trattamento. In questo importante studio è stato verificato se l'efficacia di una rivascolarizzazione meccanica (angioplastica primaria) migliorava con un trattamento precoce sul territorio o direttamente al primo contatto con la struttura con Tirofiban (inibitore della glicoproteina IIb/IIIa piastrinico) prima dell'angioplastica primaria.

In questo studio doppio cieco, randomizzato, con placebo come controllo, in 24 centri dell'Olanda, Germania, Belgio sono stati studiati 984 soggetti nel periodo 29 giugno 06 - 13 nov 07 con STEMI candidati ad una angioplastica primaria. I soggetti sono stati trattati con alta dose di tirofiban (491 casi) o placebo (493 casi) in aggiunta a Aspirina 500 mg, Eparina 5.000 U e Clopidogrel 600 mg. End point primario: la variazione del sopralivellamento ST all'ECG un'ora dopo l'angioplastica.

Un totale di 936 soggetti (95% dei candidati allo studio) sono stati randomizzati al trattamento dopo una diagnosi a livello pre-ospedaliero di infarto acuto. Il tempo dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è risultato in media 76 min (IQR 35-150). La alterazione patologica residua dell'ST è risultata significativamente inferiore nei soggetti sottoposti a trattamento precoce con tirofiban rispetto a quelli trattati con placebo. L'incidenza di episodi di emorragia maggiore non risultava diverso fra i 2 gruppi (19 [4%] *verso* 14 [3%];  $p=0.36$ ).

Lo studio indica che una somministrazione precoce di tirofiban nei soggetti candidati a angioplastica primaria migliora l'outcome dei soggetti sottoposti a angioplastica primaria, rinforzando la convinzione che un ulteriore antiaggregazione in questi casi sia utile.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. Sung-A Chang et al. American Heart Journal 2008; 156: 375-83.**

Questo studio prospettico è stato condotto per valutare l'efficacia della TC multistrato del torace (coronarografia non invasiva) nel triage del dolore toracico. 713 pazienti (>18 aa) presentatisi consecutivamente al DEA per dolore toracico (maggio 2006-febbraio 2007), sono stati inizialmente stratificati in 5 categorie di probabilità di sca (molto alta o certa – alta – intermedia – bassa - molto bassa) sulla base di anamnesi, esame clinico ed ECG 12D (vedi tabella). Una volta esclusi dallo studio i pazienti delle 2 categorie a probabilità molto alta e molto bassa di sca (n=248) ed i pazienti che presentavano una qualche controindicazione all'esecuzione della TC multistrato (n=185), i rimanenti 280 pazienti sono stati randomizzati a 2 percorsi diagnostici alternativi all'interno del DEA, uno prevedeva l'esecuzione di TC 64 strati e l'altro prevedeva una gestione standard (osservazione, ECG e biomarcatori seriati ed eventuale test provocativo al termine). Follow-up di 30 giorni.

Probability of ACS	Definition
Very high probability	Typical chest pain with ECG changes consistent with AMI (ST elevation or dynamic ST change)
High probability	Typical chest pain with ECG change suggesting ischemia (ST depression, T wave inversion), or typical chest pain with known CAD
Intermediate probability	Typical symptoms without diagnostic ECG changes and no known CAD
Low probability	Short duration of typical symptoms or prolonged atypical symptoms in a patient without history of CAD and no diagnostic ECG changes
Very low probability	Atypical chest pain with an identifiable non-cardiac origin

AMI, Acute myocardial infarction.

Obiettivo dello studio: confrontare le 2 strategie in termini di eventi cardiaci maggiori a 30 giorni, numero di ricoveri, permanenza nel DEA e durata dell'ospedalizzazione. Risultati: non ci sono state differenze significative fra le due strategie relativamente all'accuratezza diagnostica (diagnosi di sca 39/133 per entrambe le strategie) ed al potere predittivo negativo a 30 giorni (peraltro ottimo per entrambe). La TC multistrato ha consentito di ridurre significativamente il numero totale dei ricoveri fra i pazienti ad alta probabilità di sca (p 0.010) e del numero dei ricoveri giudicati non necessari (impropri?) fra quelli a probabilità intermedia (p 0.015). La durata della permanenza nel DEA è stata sostanzialmente sovrapponibile per le 2 strategie e per tutte e 3 le classi di probabilità di sca (alta, intermedia, bassa) mentre, solo per il sottogruppo ad alta probabilità, la TC multistrato ha consentito di ridurre in maniera significativa la durata dell'ospedalizzazione (p 0.036).

Gli autori concludono affermando che la TC multistrato impiegata nel triage del dolore toracico nel DEA è uno strumento efficace e sicuro e consente di ridurre i ricoveri evitabili nei pazienti giudicati a probabilità intermedia di SCA.

Sebbene la numerosità del campione e la brevità del follow-up ne limiti il valore, questo studio ha il merito di tentare di individuare, fra tutti i pazienti con dolore toracico, coloro per i quali potrebbe essere vantaggiosa una strategia che preveda l'impiego della coronarografia non invasiva già nel DEA. Questo studio evidenzia anche i limiti attualmente esistenti ad una maggiore diffusione della TC multistrato come esame di screening nel dolore toracico, infatti una significativa quota di pazienti (circa il 25%) presentava lesioni coronariche intermedie (stenosi 25-70%) considerate non dirimenti (non vi sono state infatti differenze relativamente al numero di coronarografie invasive fra le 2 strategie) ed esisteva un elevato numero di controindicazioni/non indicazioni alla metodica (185 pazienti!), quali: allergia a mdc, aritmia cardiaca, IR, gravidanza, ecc. Da considerare inoltre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti (circa 12.5 mSv, pari a 600 RX torace) che impone una seria valutazione rischio/beneficio per i pazienti con bassa probabilità di sca.

**Commento di Paolo Pinna Parpaglia** U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso P.O. "SS Annunziata" ASL n.1 - Sassari

## **Long-term Clinical Outcomes Following Coronary Stenting.** Kevin J. Anstrom et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1647-1655.

Gli studi di confronto nei pazienti con patologia coronarica sull'impiego di stent medicati rispetto agli stent metallici riportano scarse evidenze di vantaggi specifici di un tipo o di un altro sia in rapporto al tipo di lesione coronarica, sia in termini di outcome per decesso o infarto acuto. La maggior parte degli studi arruola peraltro pazienti a basso rischio di complicazioni, con patologia coronarica in un singolo distretto e follow up limitato in genere ad un anno dall'evento. Tali risultati non è noto se siano trasferibili alla pratica clinica, in particolare nei soggetti ad alto rischio e con patologia coronarica multi distrettuale. Lo scopo di questo studio è stato confrontare l'outcome a lungo termine di un gruppo di soggetti trattati nella pratica clinica con stent medicato rispetto ad un analogo gruppo trattato con stent metallico mediante analisi del data base del Duke Databank for Cardiovascular Disease dal Jan 00 al Jul 05. Per correggere errori sistematici legati a differenti criteri di arruolamento è stata utilizzata una metodologia dedicata alla soluzione del problema (Propensity score).

Un totale di 1.501 soggetti sono stati trattati con stent medicato mentre 3.165 con stent metallico. I risultati indicano che l'impiego dello stent medicato riduce l'incidenza di rivascolarizzazioni a 6, 12, e 24 mesi dalla prima procedura rispetto all'impiego di stent metallici (incidenza a 24 mesi stent medicato 6.6% vs. stent metallico 16.3%: differenza -9.7%; 95% CI - 11.7% - 7.7%; P <0.001). Il vantaggio, in termini di riduzione di rivascolarizzazione, dello stent medicato è risultato maggiore nei soggetti con patologia coronarica multi-distrettuale (singolo vaso -8.3%; 95% CI, da -10.9% a -5.8%; P <0.001; 2 vasi coronarici:-9.7%; 95% CI, da -3.6% a -5.8%;P<0.001; 3 vasi coronarici:-16.2%;95%CI, da -25.2% a -7.2%; P< 0.001). Al follow up mancato riscontro di differenze in termini di outcome decesso o infarto acuto.

Conclusioni: i soggetti trattati con stent coronarico medicato hanno un'incidenza inferiore di ulteriori rivascolarizzazioni rispetto a quelli trattati con stent metallico, nonostante non chiari vantaggi in termini di outcome clinico dimostrato nei trials pubblicati. I soggetti con patologia coronarica multi distrettuale presenterebbero vantaggi dall'impiego degli stent medicati.

**Commento di Andrea Fabbri**

## **Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation.** Gueugniaud P-Y et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30.

Le ultime linee guida sulla RCP hanno stressato l'importanza del massaggio cardiaco rispetto alle altre componenti (ventilazione e farmaci). In ogni caso viene indicato l'uso della adrenalina come vasopressore per aumentare l'efficacia del massaggio cardiaco, pur ponendo il farmaco in classe indeterminata. Come possibile alternativa all'adrenalina vi sono in letteratura alcune indicazioni sulla vasopressina. In questo studio in Francia 2.894 Pz con arresto cardiaco out-of-hospital sono stati randomizzati a sola adrenalina (1 mg) + placebo (salina) **gruppo A** oppure adrenalina + vasopressina 40 UI, **gruppo A+V**. L'outcome primario studiato è stato la sopravvivenza all'arrivo in ospedale. Dalla casistica emerge il dato, sorprendente, di un 80% dei casi in cui è stato utilizzato il defibrillatore, forse giustificato da un tempo di intervento molto ristretto (dal collasso all'intervento del personale di emergenza 7 min - *veramente bravi, nota personale*). Non sono emerse differenze nei due gruppi di trattamento per end-point primario (A+V vs A 20.7% vs. 21.3%), per ROSC (28.6% vs. 29.5%), sopravvivenza alla dimissione (1.7% vs. 2.3%) e a 1 anno (1.3% vs. 2.1%).

Dallo studio non emergono indicazioni a modificare la terapia standard con adrenalina nell'arresto cardiaco.

**Commento di Mauro Fallani**

## **Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease.** David R Gerber. *Crit Care Med* 2008;36:1068-74

Nonostante molti recenti studi evidenzino il ruolo prognosticamente infausto dell'anemia nei soggetti con cardiopatia ischemica (IHD), non ne conseguono evidenze sull'utilità e l'efficacia della trasfusione di eritrociti concentrati (PRBC) che, aumentando il livello di emoglobina (Hb),

dovrebbe elevare anche il trasporto e la disponibilità di ossigeno ai tessuti e quindi al miocardio nella riduzione del rischio. I dati presenti in letteratura sono nel complesso non univoci e difficilmente comparabili poiché ampiamente differenti per: definizioni, criteri, metodologia, caratteristiche dei gruppi, obiettivi e tipo di intervento (soglia di Hb per la trasfusione, target di Hb, intervento precoce o tardivo, comorbidità, età, cardiopatia ischemica cronica o sindrome coronarica acuta, elevazione o meno del tratto ST, insufficienza o disfunzione ventricolare, studi prospettici o retrospettivi o metanalisi, soggetti post chirurgici o meno, ecc.).

La letteratura sino ad oggi pubblicata non riscontra l'appropriatezza e non consiglia la trasfusione routinaria di PRBC nell'anemia nella IHD (documentando, anzi, l'aumentato rischio di eventi avversi sia acuti che a lungo termine) e nel post-operatorio della chirurgia cardio-vascolare; qualche utilità e beneficio pare evidenziarsi nell'infarto miocardico acuto con elevazione dell'ST (con soglia di Hb indefinita, in alcuni lavori posta a 12,0 g/dl) e nei soggetti più anziani. Anche gli altri trattamenti dell'anemia nella IHD (supplementi di ferro, agenti eritropoietino simili) non sono raccomandati.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

## • Aggiornamenti

**Qualche “novità” rappresentata dagli studi più importanti (.. o forse attesi) presentati alla sessione Hot line del Congresso Europeo di Cardiologia (ESC), Monaco 2008.** A cura di Alessandro Carbonaro, UTIC Cardiologia, Ospedale Ferrarotto Catania

### **GISSI-HF**

Lo studio GISSI HF, il quinto della ventennale storia dei GISSI, ha valutato gli effetti degli **Omega 3 e della rosuvastatina** in pazienti affetti da **scompenso cardiaco** di qualsiasi origine e con qualsiasi livello di disfunzione sistolica. Il disegno prevedeva una **doppia randomizzazione**, la prima (omega 3 vs placebo) in tutti i pazienti e la seconda (rosuvastatina 10 mg/die vs placebo) solo in quelli che non avevano una chiara indicazione all'utilizzo di una statina. Sono stati **inclusi 6.975** pazienti e **il follow-up è stato di circa quattro anni**. Endpoint principali: **la mortalità per ogni causa e la combinazione di mortalità più ospedalizzazione per causa cardiovascolare.**

**La prima ipotesi: Gli omega 3**

	Omega 3	Placebo	Adj HR	95%CI
<b>Primary EP</b>				
Mortality	27,3	29,1	0,91	0,833-0,998
M + Hosp CV	56,7	59,0	0,92	0,849-0,999
<b>Secondary EP</b>				
Mortality CV	20,4	22,0	0,90	0,81-0,99
Sudden CD	8,8	9,3	0,93	0,79-1,08
Hosp CV	46,8	48,5	0,93	0,87-0,99
MI	3,1	3,7	0,82	0,63-1,06
Stroke	3,5	3,0	1,16	0,91-1,53

La somministrazione di 1 gr di Omega 3 per quattro anni ha prodotto un “piccolo ma significativo” decremento sia del rischio di morte per qualsiasi causa (27.3 vs 29.1 HR 0.91 95%CI 0.833-0.998) che del rischio di morte per qualsiasi causa o ospedalizzazione per cause cardiovascolari (56.7 vs 59.0 HR 0.92 95%CI 0.849-0.999). **In concreto c'è stata una riduzione del 9% del rischio di morte e dell'8% del rischio di morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari.**

Conclusione: gli omega 3 diventano quindi un potenziale nuovo ospite nel già ricco carrello di farmaci per i pazienti con scompenso cardiaco. A loro vantaggio c'è il fatto che la somministrazione è unica nella giornata e che costano poco, a svantaggio il fatto di aggiungersi ad una già lunga

coda che l'omega 3 deve fare prima di essere assunta (ACE o sartano, betabloccante, diuretico dell'ansa, talvolta antialdosteronico, ASA o anticoagulante, talvolta amiodarone....).

### La seconda ipotesi: la rosuvastatina

GISSI HF: Rosuvastatin vs Placebo				
	Rosuvastatin	Placebo	Adj HR	95%CI
Primary EP				
Mortality	29,0	28,0	1,00	0,898-1,122
M + Hosp CV	57,0	56,0	1,01	0,908-1,112

Le statine si sono dimostrate utili in un'ampia varietà di pazienti sia per la prevenzione primaria che secondaria, nei diabetici, negli ipertesi etc, ma non erano ancora state "testate" nei pazienti con scompenso cardiaco. Nel novembre 2007 lo studio CORONA ha incluso pazienti con scompenso di origine ischemica, non riuscendo a raggiungere l'obiettivo (riduzione di morte cardiovascolare, IMA non fatale o stroke), ma riuscendo solo a dimostrare una riduzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e per scompenso. Lo **studio GISSI HF** ha invece randomizzato **4.474 pazienti** a ricevere 10 mg di rosuvastatina o placebo. Quattro anni di follow-up non sono bastati a differenziare gli effetti della rosuvastatina da quelli del placebo sia per quanto **riguarda la mortalità per ogni causa sia per quanto riguarda la morte o le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Tutto questo nonostante che il colesterolo LDL fosse sceso a 90 mg (-27%).**

### BEAUTIFUL

**L'Ivabradina** è senza dubbio uno delle vere novità farmacologiche degli ultimi anni. Attraverso un meccanismo di azione innovativo (inibizione della corrente nei canali If, presenti solo nel nodo del seno) riesce a causare un rallentamento della frequenza cardiaca senza interferire con il sistema catecolaminico. Di conseguenza è stato approvato in molte nazioni come antianginoso per i pazienti che non possono tollerare i betabloccanti. In Italia il farmaco ha una indicazione molto definita nei pazienti affetti da angina stabile nei quali è controindicato l'utilizzo del beta-bloccante.

Sulla base di dati epidemiologici che dimostravano che ridurre la frequenza cardiaca si associa ad una riduzione degli eventi nei pazienti cardiopatici, è stato disegnato **lo studio BEAUTIFUL** che ha voluto testare se l'aggiunta di ivabradina alla terapia **cronica dei pazienti con disfunzione ventricolare** potesse migliorarne la prognosi. **L'endpoint principale** scelto è stato a combinazione di morte cardiovascolare, reospedalizzazione per IMA, scompenso o per rivascolarizzazione.

Sono stati inclusi **quasi 11.000** pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra. I pazienti dovevano essere in ritmo sinusale per essere inclusi. Importante fatto da tenere in considerazione è che la stragrande maggioranza di questi pazienti era ed è stata ovviamente mantenuta in trattamento betabloccante. Dopo **19 mesi di follow-up non si è vista una riduzione dell'endpoint principale. Una sottoanalisi eseguita nel sottogruppo di pazienti** che al momento della randomizzazione aveva una frequenza cardiaca a riposo superiore a 70 bpm ha comunque dimostrato che il trattamento con ivabradina si associava ad una riduzione significativa ( $p < 0,001$ ) delle reospedalizzazioni per IMA (fatale e non fatale) e delle procedure di rivascolarizzazione ( $p < 0,016$ ). Pur essendo questa un'analisi di sottogruppi, va detto che appare completamente plausibile che un farmaco bradicardizzante sia particolarmente più attivo nei pazienti che non sono bradicardici e che invece possa fare relativamente poco nei pazienti che sono già bradicardici per effetto di un buon beta blocco. **Questi due studi sono già disponibili online su Lancet.**

### Una riflessione sulla ricerca (medica ma non solo). A cura di Luca Iaboli

*"A questo punto ecco un primo, notevole paradosso. Da un lato una dovizia di informazioni più o meno strutturate che bombardano ogni giorno operatori sanitari e utenti del servizio sanitario,*

dall'altro la crescente consapevolezza che la stragrande maggioranza di queste informazioni ha lo stesso contenuto scientifico del film del 1972 "Quel gran pezzo dell'Ubalda, tutta nuda e tutta calda". (1)

Oggi il metodo induttivo caratterizza gran parte della ricerca biomedica. Si è soliti dire che un'inferenza è induttiva quando procede da asserzioni singolari, quali i resoconti dei risultati di osservazioni o di esperimenti, ad asserzioni universali, quali ipotesi o teorie.

Ovviamente non si è scientificamente giustificati ad inferire asserzioni universali da asserzioni singolari, per quanto numerose siano queste ultime. Infatti qualsiasi asserzione tratta in questo modo può sempre rivelarsi falsa: "per quanto numerosi siano i casi di cigni bianchi che possiamo aver osservato, ciò non giustifica la conclusione che tutti i cigni sono bianchi" (2).

In realtà il criterio della falsificabilità popperiana non è del tutto soddisfacente. Risultati sfavorevoli a una teoria non portano all'immediato abbandono della teoria; questo si verifica solo dopo avere effettuato numerosi test e controlli che contraddicono la teoria.

La tendenza attuale è che le inferenze induttive, pur non essendo rigorosamente valide, possano essere legittimate dalla significatività statistica. Le riviste mediche sono piene zeppe di studi clinici ed epidemiologici le cui conclusioni sono supportate da metodi inferenziali "probabilistici" (quali il p-value). Ma che la significatività statistica corrisponda alla verità è tutt'altro che ovvio, e non sono risparmiate le critiche alla statistica tradizionale (vedi Tab. 1).

Tabl.: cinque ragioni per abbandonare i metodi "probabilistici" (3)
1. Un risultato è statisticamente significativo quando il caso non spiega i risultati ottenuti. Il valore p è calcolato basandosi sull'assunzione della validità dell'ipotesi nulla: che il caso da solo sia responsabile dei risultati osservati. Non è detto però che un risultato che rigetta l'ipotesi nulla sia spiegabile in modo univoco.
2. I metodi tradizionali sono arbitrari: certo il valore 0.05 sembra dare una chiara biforcazione, standardizzata, e un ragionevole punto di riferimento. E poi se il valore 0,05 ha sempre funzionato: perché occuparsene? Resta il fatto che 0,049 è statisticamente significativo, mentre 0,051 non lo è.
3. I metodi probabilistici tradizionali esagerano la significatività: Berger e collaboratori hanno fatto (Berger & Sellke 1987; Berger & Delampady 1987) uno studio affascinante sul reale impatto del p-value. Nell'esempio di adottare un punto di vista agnostico in cui la probabilità a priori che un riscontro sia vero è del 50% hanno mostrato per un valore di p compreso fra 0,01 e 0,05, circa ¼ dei riscontri positivi non è altri che caso.
4. Quando più il problema che ti poni è poco plausibile, tanto più i metodi probabilistici tradizionali falliscono. Data una probabilità a priori ancora minore, il potere discriminante della p crolla vertiginosamente. Se il problema che ci si pone è implausibile, diciamo con una probabilità a priori dell'1%, allora una significatività statistica ( $p < 0,05$ ) corrisponde a un valore $\Pr(H_0   \text{data})^*$ di 0.96 (* probabilità che l'ipotesi nulla sia vera a partire dai dati), 20 volte più alto della probabilità che apparentemente fornisce il valore p.
5. Il p-value da solo non basta come criterio per verificare la significatività di un riscontro. Così non si capisce perché gli enti medici regolatori sono stati felici di accettare un riscontro come evidenza scientifica, quando 2 studi indipendenti sono significativi allo 0,05 (come se si potesse moltiplicare il risultato: $(0,005)^2 = 0,0025$ )

Una semplice obiezione a questa analisi è: "se i metodi scientifici tradizionali sono così terribili, perché l'intero sistema della scienza non è collassato su se stesso?".

In realtà l'impressione è che il sistema sia gravemente malato: c'è una preoccupazione crescente che la maggior parte degli studi pubblicati siano falsi (4). Si può addirittura provare che la maggior parte dei riscontri delle ricerche sono falsi (5).

Sembra che in un mondo dove gli interessi commerciali prevalgono, sia necessario obbligare alla correttezza. Un passo in avanti è stato fatto di recente, con l'introduzione dell'obbligo di registrare i trials. In questo modo gli unici studi presi in considerazione per una successiva pubblicazione saranno quelli che dichiarano sin dall'inizio gli obiettivi della ricerca.

Forse così si svilupperà, finalmente, una teoria "del metodo deduttivo dei controlli", secondo cui un'ipotesi può essere soltanto *controllata* empiricamente, e soltanto *dopo* che è stata formulata.

- (1) Jefferson T., dal capitolo: “Qualità contro quantità, frammentazione contro sintesi.” Attenti alle Bufale, Edizione Pensiero Scientifico
- (2) Popper K. “Logica della scoperta scientifica.” 1934 Edizione Einaudi
- (3) Matthews RAJ. “Why should clinicians care about Bayesian methods?”
- (4) Ioannidis JPA. “Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research.” JAMA, July 13, 2005-Vol 294, No.2
- (5) Ioannidis JPA. “Why Most Published Research Findings are False” ([www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org))