

n° 85 gennaio 2009

indice

Review e linee guida

- Weisberg LS. Management of severe Hyperkalemia. Crit Care Med 2008; 36: 3246-3251.
- Thaler DE, Saver JL. Cryptogenetic stroke and patent foramen ovale. Current Opinion in Cardiology. 2008; 23:537-544.
- Bradley Drummond M et al. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2008;300(20):2407-2416.
- Vizzardi E et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome (review article) Int J Clin Pract. published online: 18 sep 2008

Lavori

- Outcomes and quality of life in patients > 85 years of age with ST-elevation Myocardial Infarction. Shah P et al. Am J Cardiol 2009; in press
- Out-of-Hospital Continuous Positive Pressure Ventilation Versus Usual Care in Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial. James Thompson, *et al.* Ann Emerg Med 2008;52:232-41 {seguito dal *sommario* e dal *questionario* di Jeffrey J Brywczyński, *et al.* Ann Emerg Med 2008;52:242-3}
- The Utstein template for uniform reporting of data following major trauma: a joint revision by SCANTEM, TARN; DGU-TR, and RITG. Ringdal KD, et al. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2008;16:7
- Triage Presenting Complaint Descriptions Bias Emergency Department Waiting Times. Dutch MJ et al. Academic Emergency Medicine 2008;15:731-735.

Aggiornamenti

- La ricerca clinica sponsorizzata dall'industria. Un sistema guasto. A cura di Luca Iaboli

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@sanita.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² dr.andrea.fabbri@gmail.com Rodolfo Ferrari³ dr.rofer@libero.it Luca Iaboli⁴ liaboli@hotmail.com Rita Previati⁵ preri@libero.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://www.simeu.it/regioni/EmiliaRomagna/index.html>

• Editoriale

Ho provato un attimo di perplessità nello stendere il primo n° del Notiziario senza contare direttamente sull'apporto di Alberto Vandelli. Questo Notiziario è nato per idea di Alberto e finora si è retto per il Suo apporto non solo materiale ma soprattutto umano. A titolo di tutti un grazie enorme. All'amico Alberto auguro ogni bene e conto di trovarlo spessissimo sulla mia strada.

Mauro Fallani

• Review e linee guida

Weisberg LS. Management of severe Hyperkalemia. Crit Care Med 2008; 36: 3246-3251.

In questa Review vengono analizzati i lavori indicizzati su Medline riguardanti la patofisiologia e il trattamento dell'iperkaliemia. E' un utile ripasso di questo squilibrio elettrolitico, che può avere effetti anche gravi fino all'arresto cardiaco.

La differente concentrazione di potassio dentro e fuori le cellule determina il potenziale elettrico di membrana, fondamentale per l'attività di cellule eccitabili come quelle miocardiche, i muscoli e i nervi. Il bilancio del potassio è regolato da meccanismi che agiscono a breve termine, come l'azione dell'insulina, delle catecolamine e l'equilibrio acido base, e da meccanismi a lungo termine, come l'escrezione renale. L'uso di diuretici dell'ansa e tiazidici si accompagna ad ipokaliemia. Un danno renale, invece, si associa spesso ad iperkaliemia, specialmente se si verifica contemporaneamente ad un deficit di mineralcorticoidi.

Manifestazioni cliniche dell'iperkaliemia.

- Effetti cardiaci: l'iperkaliemia depolarizza la membrana cellulare, rallenta la conduzione ventricolare e riduce la durata del potenziale d'azione. Queste azioni determinano le classiche alterazioni elettrocardiografiche : onde T alte e appuntite, QRS allargati, perdita delle P, fino a un tracciato senza onde tipiche, alla asistolia o alla fibrillazione ventricolare. Le alterazioni elettrocardiografiche sono classicamente associate a livelli crescenti di potassio, ma sono riportati tracciati normali anche in presenza di valori elevati di potassio serico. Questo è stato messo in relazione ad una crescita lenta della potassiemia.
- Effetti neuromuscolari: l'iperkaliemia può dare parestesie, ipostenia fino alla paralisi flaccida, con scomparsa dei riflessi profondi. I nervi cranici sono classicamente risparmiati
- Effetti metabolici: l'iperkaliemia riduce l'ammoniogenesi renale che già di per sè può produrre una lieve acidosi metabolica ipercloremica., limitando la capacità del rene di eliminare acidi.

Trattamento della iperkaliemia severa.

Il primo trattamento in emergenza dell'iperkaliemia è indipendente dalla causa che l'ha determinata. Per il trattamento, alcuni punti sono da tenere in considerazione:

- gli effetti dell'iperkaliemia sono proporzionali alla kaliemia e alla velocità con cui si è determinata
- le conseguenze elettrofisiologiche della iperkaliemia possono migliorare se coesistono ipernatremia, ipercalcemia o alcalemia, peggiorare in presenza di iponatremia, ipocalcemia, acidosi.
- sebbene le alterazioni elettrocardiografiche siano in generale più gravi con livelli alti di potassiemia, il primo segno può essere anche una fibrillazione ventricolare

Il trattamento è indicato se:

- la potassiemia è > 6.5 mmol/l
- vi sono alterazioni elettrocardiografiche indipendentemente dalla potassiemia

Gli obiettivi del trattamento sono : antagonizzare gli effetti sulle membrane cellulari, favorire il passaggio del potassio nelle cellule, eliminare il potassio dall'organismo. Per raggiungere il primo

obiettivo, si utilizza il calcio (calcio cloruro o calcio gluconato). Ad esempio, il calcio gluconato, più maneggevole in quanto non provoca necrosi tissutale in caso di stravasamento, si somministra alla dose di 10 ml in 10 minuti, sotto monitoraggio elettrocardiografico, e il suo effetto inizia in 3 minuti. La durata dell'effetto è 30-60 minuti, durante i quali devono essere intrapresi altri trattamenti. Il calcio è controindicato in caso di intossicazione digitale. Sono riportati in Letteratura casi di morte cardiaca improvvisa in pazienti con livelli alti di digitalemia durante somministrazione di calcio. Anche la soluzione salina ipertonica (3%) è stato visto che è utile per contrastare gli effetti elettrici dell'iperkaliemia. Comunque attualmente trova indicazione solo in caso di iponatremia associata.

Per favorire il passaggio intracellulare del potassio, i farmaci sono insulina, beta agonisti e bicarbonato. L'effetto dell'insulina è mediato dalla azione sulla pompa Na-K ATPasi e si ha sia per somministrazione in boli che in infusione continua. Ad esempio un bolo di 10 Unità in 25 g di destrosio abbassa il potassio di 0.6 mmol/l. I beta2 agonisti sono efficaci nell'abbassare il potassio sia per via endovenosa che per aerosol, a dosaggio almeno 4 volte superiore rispetto al dosaggio utilizzato come broncodilatatori. L'effetto si manifesta in 30 minuti e perdura circa due ore. L'effetto del bicarbonato è noto ormai da un decennio, però la sua azione si manifesta dopo almeno 4 ore dall'infusione, per cui non trova indicazione in monoterapia per un trattamento d'urgenza.

Per eliminare il potassio dall'organismo 3 sono i mezzi a disposizione: diuretici, resine e dialisi. I diuretici sono i diuretici dell'ansa, associati o meno ai tiazidici. Le resine a scambio ionico (Kayexalate) hanno affinità maggiore per il potassio rispetto al sodio e realizzano questo scambio nel colon: ogni grammo di resina lega circa 0.65 mmol di potassio. L'effetto è comunque lento, anche se le resine vengono somministrate insieme a catartici intestinali. Il metodo di scelta per la eliminazione del potassio, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale, rimane la dialisi: dopo 1 ora di dialisi il potassio scende di oltre 1 mmol/l. Pz dializzati per iperkaliemia severa devono essere sottoposti a monitoraggio continuo, in quanto sono riportati casi di fibrillazione ventricolare durante dialisi. La dialisi peritoneale, a differenza dell'emodialisi, è più lenta nel rimuovere il potassio e va riservata ai pazienti già in dialisi peritoneale con un incremento moderato della potassiemia.

Commento di Rita Previati

Thaler DE, Saver JL. Cryptogenetic stroke and patent foramen ovale. Current Opinion in Cardiology. 2008; 23:537-544.

La pervietà del forame ovale si reperta nel 20-35% dei riscontri autoptici sulla popolazione generale e nel 10-26% delle persone sottoposte ad ecocardiografia transesofagea. Fino all'83% dei pazienti con forame ovale pervio hanno uno shunt dx-sinistro. Uno studio del 1988 aveva già dimostrato la presenza di un forame ovale pervio nel 40-50% dei pazienti con stroke criptogenetico in età giovanile, contro il 10-15% dei controlli. Un altro fattore che si aggiunge alla pervietà del forame ovale per incrementare il rischio di stroke è la presenza di un aneurisma del setto interatriale o, meglio, di una ipermobilità del septum primum, che protrude alternativamente nell'atrio dx e sin a seconda del ciclo cardiaco. Per embolismo paradossale si intende il passaggio di un trombo dalla circolazione venosa a quella arteriosa attraverso uno shunt dx-sin. Una fonte di embolizzazioni paradossali, spesso difficile da rilevare, è data dalle vene pelviche. Un dato anamnestico che si riscontra spesso in pazienti con stroke da embolizzazione paradossale è dato dall'associazione di un periodo di inattività o riposo a letto nelle settimane precedenti e una manovra di Valsalva (o vomito o tosse) immediatamente precedente lo stroke. Il Valsalva incrementa la pressione intratoracica, incrementando il volume dello shunt. Anche l'apnea ostruttiva notturna può dare incremento della pressione intratoracica e spiegare la maggiore incidenza di stroke al risveglio in pazienti che soffrono di apnee notturne. Un forame ovale pervio si diagnostica con l'ecocardiografia transesofagea (Doppler e con contrasto). Il rischio di stroke aumenta in misura direttamente proporzionale alle dimensioni del forame; inoltre aumenta in presenza di uno stato di

ipercoagulabilità e di una valvola di Eustachio in atrio dx prominente, che indirizza il flusso ematico dalle vene polmonari verso il forame. I trattamenti di prevenzione dello stroke comprendono: terapia medica (antiaggregante, con asa 300 mg/die, o anticoagulante), terapia cardiocirurgica e, più recentemente, chiusura per via endoscopica percutanea.

Conclusioni. Di fronte a un paziente con stroke conclamato, l'attenzione del medico d'urgenza è rivolta al trattamento della patologia acuta, con il precoce coinvolgimento specialistico, a cui viene demandato il trattamento definitivo. Però il medico d'urgenza deve avere il sospetto di una possibile comunicazione interatriale, vista l'elevata incidenza di questo difetto nella popolazione generale, di fronte ad ogni evento ischemico cerebrale, anche transitorio, in persone < 50 anni, e indirizzare ulteriori accertamenti diagnostici in tale direzione, poichè è documentato il rischio elevato di stroke in tali casi. Purtroppo è difficile riconoscere le persone a rischio in assenza di sintomi d'allarme, poichè l'obiettività può non essere significativa o il soffio difficile da percepire e da collegare alla pervietà di un forame ovale piuttosto che a una valvulopatia. Indirizzare precocemente il paziente ad una ecografia transesofagea può prevenire una patologia invalidante come lo stroke.

Commento di Rita Previati

Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systematic Review and Meta-analysis. M. Bradley Drummond et al. JAMA. 2008;300(20):2407-2416.

Nei soggetti con broncopneumopatia cronica le uniche dimostrazioni di vantaggio in termini di sopravvivenza di un trattamento sono solamente la sospensione del fumo e l'ossigenoterapia. Gli sforzi della ricerca si sono recentemente concentrati su categorie di farmaci in grado di ridurre le complicazioni legate alle riacutizzazioni della flogosi e in particolare sugli steroidi nelle formulazioni spray specie in combinazione con B2 stimolanti a cessione prolungata.

La maggior parte degli studi pubblicati sono favorevoli all'impiego di questi farmaci in particolare nei soggetti con FEV1 < 50% rispetto al valore teorico. Tale indicazione viene ulteriormente sostenuta anche dalle principali linee guida delle società scientifiche del settore. Esisterebbe tuttavia solamente 1 studio con dimostrazione di maggior efficacia di steroidi e B2-stimolanti verso solo anti-secretivi, mentre un ulteriore studio osservazionale dimostrerebbe addirittura l'incremento del rischio di broncopneumite nei soggetti trattati con steroidi, oltre che un incremento del rischio di osteopenia e fratture patologiche associate all'impiego a lungo termine.

L'obiettivo di questo studio è quello di verificare i possibili vantaggi di una terapia con steroidi e B2-agonisti per via spray considerando eventuali svantaggi relativi all'incremento di fratture patologiche e polmoniti nei soggetti in fase stabile di malattia.

E' stata eseguita una ricerca sulle principali banche informatiche su studi doppio cieco, randomizzati, e controllati (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, Web of Science, PsychInfo) con limite 9 Feb, 2008. L'analisi considera 11 studi per un totale di 14,426 pazienti. L'analisi dei dati non riscontra differenze in termini di mortalità ad un anno (128 casi nel gruppo di 4636 soggetti trattato rispetto a 148 / 4597 del gruppo di controllo (Rischio Relativo [RR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.68-1.09; P=.20; I2=0%). La terapia con steroidi ha mostrato invece un'associazione con il rischio di polmonite rispetto al gruppo di controllo (777 / 5405 soggetti in trattamento vs. 561 / 5371 nel gruppo di controllo ; RR, 1.34; 95% CI, 1.03-1.75; P=.03; I2=72%. Particolarmente sfavoriti sarebbero i soggetti trattati con elevate dosi di steroidi inalatori (RR, 1.46; 95% CI, 1.10-1.92; P=.008; I2=78%), minore durata del trattamento (RR, 2.12; 95% CI, 1.47-3.05; P_.001; I2=0%), un valore peggiore del FEV1 (RR, 1.90; 95% CI, 1.26-2.85; P=.002; I2=0%), una terapia combinata steroidi-Bstimolanti, (RR, 1.57; 95% CI, 1.35-1.82; P_.001; I2=24%).

Le conclusioni indicano che una terapia con steroidi inalatori non influenza la mortalità ad un anno dei soggetti con BPCO, ma si associa ad un maggior rischio di complicazioni in particolare le broncopneumoniti.

Commento di Andrea Fabbri

Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome (review article) Vizzardì E, D'Aloia A, Zanini G, Fiorina C, Chiari E, Nodari S, Dei Cas L. Int J Clin Pract. published online: 18 sep 2008
(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/121412211/PDFSTART>)

La cardiomiopatia "tako-tsubo" (CT) è una sindrome reversibile che mima la clinica dell'infarto miocardico acuto (IMA), recentemente descritta negli USA ed in Europa sebbene i primi casi siano stati segnalati in Giappone nel 1991. La denominazione prende spunto dalla somiglianza della morfologia del cuore con un vaso utilizzato in Giappone per la pesca del polpo. L'esordio, definita anche cardiomiopatia da stress o sindrome da crepacuore, è spesso preceduto da stress emotivo e/o fisico. I meccanismi fisiopatologici non sono noti, non si conosce la ragione della predominanza del sesso femminile (post-menopausa ed età avanzata), anche se è ipotizzabile un meccanismo catecolamino-mediato che determina, in presenza di ridotti livelli di estrogeni, alterazioni della funzione endoteliale e reattività vasomotoria microcircolatoria.

E' caratterizzata da un dolore toracico sospetto per ischemia (68%) e dispnea (18%) ma può anche presentarsi come shock cardiogeno (4%) o fibrillazione ventricolare (1,5%).

Dal punto di vista strumentale è possibile evidenziare elevazione del tratto ST all'ECG in fase acuta (negativizzazione dell'onda T da V1-V6 e DI, aVL nei giorni successivi), alterazione dei biomarkers cardiaci (Troponina I 86%, CK-MB 74%), alterazioni della cinesì parietale all'ECO trans-toracico, come l'ipo-acinesia del segmento apicale del cuore con segmento basale normale o ipercinetico.

La maggior parte dei casi presenta una compromissione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro cui segue un miglioramento nei giorni / settimane successive, mentre l'acinesia, è più estesa del territorio di competenza coronarica e comunque reversibile. A dispetto dei sintomi e dei rilievi strumentali diagnostici per IMA, la coronarografia mostra generalmente assenza di lesioni aterosclerotiche coronariche o di media compromissione (<50%). Mancano dati sulla terapia, il problema principale rimane la diagnosi, assai difficile

In conclusione la diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione in particolare nelle donne in stato post-menopausale di età avanzata che hanno subito un notevole stress emotivo e/o fisico, considerata anche l'incidenza di questa sindrome (1-2%) nei pazienti a cui viene posta diagnosi di IMA. Fare questa diagnosi rappresenta un valore aggiunto alle nostre conoscenze.

Commento di Carlo Arrigo, Montichiari (BS)

• **Lavori**

Outcomes and quality of life in patients > 85 years of age with ST-elevation Myocardial Infarction. Shah P et al. Am J Cardiol 2009; in press



C'è la crisi...e sarà un Natale magro. Di grasso probabilmente resterà solo Babbo Natale.

Che farà, quindi, il povero vecchietto?

Non è che a veder ridotte le ordinazioni gli verrà un infarto? Nel qual caso, che fare?

Babbo Natale è molto vecchio, e allora?

Terapia conservativa??

Prima di suggerire una soluzione 'basata sull'evidenza', due parole che valgano come augurio, per il vecchio "babbo" e per tutti noi.

Povero Babbo Natale, si diceva, speriamo non si ammali, lui che è uno dei pochi anziani che non ci dispiace vedere ancora in giro nelle fredde notti invernali.

Anche il buon Babbo Natale oggi è vittima del consumismo, lui, e ancor più la sua figura, che ha visto la veste originariamente verde trasformarsi in rossa, come la lattina della Coca-Cola, e la mitria, il copricapo liturgico, tramutarsi nella buffa cuffia bianca e rossa.

Nonostante le radici cristiane, Babbo Natale rimane suo malgrado una figura che rappresenta gli aspetti secolari del Natale e nemmeno la più rigorosa osservanza dei secoli scorsi è riuscita a liberarsi di tale figura e degli aspetti 'pagani' della festa.

La crisi c'è, malgrado ciò lui, Babbo Natale, arriva con la slitta carica di doni.

Buono com'è, torna generoso verso chiunque, verso i ricchi, che comunque non rischiano di tornare poveri, e verso i poveri, a cui i ricchi fanno gli auguri e, caritatevolmente, consigliano di non arrendersi e di consumare comunque.

Come?

Arrangiandosi.

"I poveri? Si arrangino!"

Sarà pure un Santo prestato al consumismo, ma come non arrabbiarsi?

Il vecchio si arrabbierà, non c'è dubbio, e purtroppo lo stress gli giocherà un brutto scherzo.

Se gli verrà un infarto, il ricco sistema sanitario gli riserverà (caritatevolmente) la cosiddetta terapia conservativa, un'arte ereditata dagli egizi, abili mummificatori.

Uno come lui, che ha 85 anni suonati, è un peso per il prodotto interno lordo e per l'irreale economia reale.

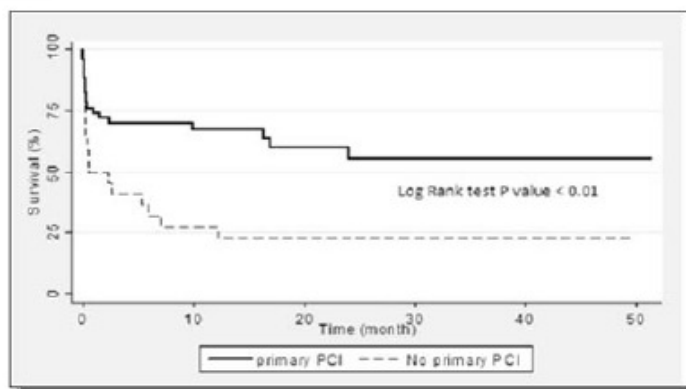
Così va il mondo... crisi o non crisi...

E per il vecchio Santa Claus?

Torniamo a noi, e scopriamo che il Natale, quello vero, quello che non oscura i significati più intimi della festa, porta anche qualche bella notizia.

Un paziente anziano, un ultraottantacinquenne con l'infarto, merita ancora la migliore attenzione.

E' una notizia che regaliamo a Babbo Natale e a tutti gli anziani, che oggi sono più vecchi, ma spesso più poveri di prima.



Shah P. et al. Am J Cardiol 2009

Che i doni, e le risorse, siano ben impiegati. Auguri a tutti, quindi, e ai deboli ancor di più.

Commento di Alessandro Carbonaro

Out-of-Hospital Continuous Positive Pressure Ventilation Versus Usual Care in Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial. James Thompson, *et al.* *Ann Emerg Med* 2008;52:232-41 {seguito dal *sommario* e dal *questionario* di Jeffrey J Brywczyński, *et al.* *Ann Emerg Med* 2008;52:242-3}

Studio canadese prospettico randomizzato controllato, metodologicamente curioso e in parte discutibile, svolto su una casistica non ampia (69 casi reclutati in ben 45 mesi tra il 2002 ed il 2006, un soggetto incluso ben 6 volte), interessante per quanto riguarda l'applicazione di ossigenoterapia convenzionale o CPAP (10 cmH₂O con generatore di flusso) da parte di personale paramedico specificamente formato ed equipaggiato per ALS, in fase preospedaliera nel trattamento precoce dell'insufficienza respiratoria acuta (ARF) con distress severo, nella fase in cui la diagnosi può essere presunta su sola base clinica. Il trattamento era destinato a casi di ARF da tutte le cause, mirato in particolare a edema polmonare acuto cardiogeno, broncopneumopatia cronica riacutizzata ed asma acuto (con appropriato approccio farmacologico), secondo criteri di inclusione ed esclusione legati a grado di distress respiratorio, alterazione del sensorio, stabilità emodinamica, condizione logistica, età, presenza di direttive preesistenti (escludendo i casi con segni di ischemia miocardica o dolore toracico nelle 3 ore antecedenti); in fase intraospedaliera la prosecuzione della terapia era secondo scelta autonomamente posta dal medico responsabile in servizio; l'esito principale osservato era il tasso di intubazione tracheale (senza criteri oggettivi di riferimento, a discrezione del paramedico o del medico) e poi di mortalità predimissione.

A fronte di alcune differenze, per quanto non statisticamente significative, nei parametri di base e nelle patologie concomitanti al punto zero, nel gruppo trattato con terapia standard 17 pazienti su 34 sono stati intubati (50%, 9 casi prima di giungere al DEA), nel gruppo con CPAP 7 su 35 (20%; nessuno in fase pre-ospedaliera); sono deceduti rispettivamente 12 su 34 (35.3%) e 5 su 35 (14.3%) pazienti; non sono emerse differenze significative riguardo a durata della degenza complessiva o in terapia intensiva. Lo studio mostra una franca superiorità della CPAP rispetto alla ossigenoterapia standard nei casi di ARF da tutte le cause, con applicazione sicura ed efficace da parte di personale paramedico appropriatamente formato, anche in fase preospedaliera con diagnosi solo presunta, con netta riduzione dei tassi di intubazione e di mortalità nei casi adeguatamente selezionati.

Commento di Rodolfo Ferrari

The Utstein template for uniform reporting of data following major trauma: a joint revision by SCANTEM, TARN; DGU-TR, and RITG. Ringdal KD, *et al.* *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2008;16:7

(available from: <http://www.sjtrem.com/content/16/1/7>)

Nel 1999 è stata proposta in una conferenza di consenso cui hanno partecipato i maggiori esperti del settore ad Utstein la scheda unica di registrazione dei soggetti con trauma severo. L'iniziativa non è però stata adottata dalle principali organizzazioni e quindi si è reso necessaria una ulteriore revisione della proposta originale. Lo scopo di questo importante studio è quello di rivisitare l'argomento per sviluppare una modifica alla suddetta scheda specificando i termini delle variabili in causa mediante definizioni più precise e riducendone il numero ad un gruppo più ristretto. Definiti in questa sede in modo più dettagliato anche i criteri di inclusione e esclusione. Tale revisione è stata realizzata riunendo i maggiori esperti sul tema riferimento dei più importanti registri europei sul trauma.

Il gruppo di esperti ha indicato che il New Injury Severity Score >15 dovrebbe essere utilizzato come unico criterio di inclusione. Identificando inoltre 5 criteri di esclusione (1: Ricovero >24 dall'evento, 2: Decesso sulla scena o soggetto privo di segni vitali all'arrivo in ospedale, 3: Asfissia, 4: Annegamento, 5: Ustione se è il tipo di lesione principale). Sulla base di questi presupposti è stato identificato e condiviso un gruppo di 35 variabili quali principali indicatori per i modelli predittivi di esito, struttura e processo.

Questo documento fondamentale permetterà il confronto a livello sia nazionale che internazionale fra i diversi centri trauma, oltre che sviluppare modelli organizzativi per migliorare la diagnosi e il trattamento del soggetto con trauma severo in diversi contesti organizzativi.

Commento di Andrea Fabbri

Triage Presenting Complaint Descriptions Bias Emergency Department Waiting Times. Dutch MJ et al. *Academic Emergency Medicine* 2008;15:731-735.

E' noto che ampio è lo spettro dei sintomi di presentazione per la codifica di triage. In questo studio gli autori hanno cercato correlazioni fra il sintomo di presentazione al triage e il tempo di visita normalizzato ovviamente per gravità e tipologia.

Lo studio è stato eseguito utilizzando un ampio database di soggetti adulti in un DEA Australiano di III livello. Per l'analisi sono state considerati i codici di triage 3-4-5 della scala NTS (National Triage Scale) australiana. Preventivamente un gruppo di medici dell'urgenza avevano identificato un gruppo di 5 sintomi "graditi" al medico in servizio e un gruppo di 5 sintomi "non graditi". Per ciascuna delle 2 categorie ricercati negli orientamenti di triage i casi corrispondenti e ognuno è stato poi confrontato con casi storici di analoga severità (stesso codice di triage). In 28,566 coppie di confronti 3/5 sintomi "graditi" al medico (*sospetta lussazione, sospetta frattura, cardiopalmo*) e un maggior numero di casi sono stati visitati in un intervallo di tempo al disotto dello standard previsto, mentre i soggetti con 3/5 dei sintomi "non graditi" (*vertigini, stipsi, lombalgia*) presentavano tempi di attesa maggiori e venivano visitati in numero minore rispetto allo standard. Per gli altri sintomi di presentazione non si sono apprezzate differenze.

Le conclusioni indicano che è stata riscontrata una relazione fra il tempo di attesa alla visita e certi tipo di orientamento di triage. E' probabile che certi sintomi inducano il medico a selezionare o indugiare la visita di certi pazienti con determinati sintomi, con inevitabili conseguenze sui tempi di processo dell'organizzazione.

Commento di Andrea Fabbri

• Aggiornamenti

La ricerca clinica sponsorizzata dall'industria. Un sistema guasto. A cura di Luca Iaboli

E' veramente difficile, in un mondo dove gli interessi commerciali prevalgono, capire cosa è vero, cosa è vero in parte e cosa è falso. L'impressione è che il sistema sia gravemente malato, e c'è una preoccupazione crescente che la maggior parte degli studi e dei riscontri delle ricerche pubblicati siano falsi (1-2).

L'unica strada percorribile sembra essere quella di sviluppare una propria e personale capacità critica, e cercare di distinguere i buoni dai cattivi maestri.

In cerca di un buon maestro e di un punto di partenza per capire e provare a modificare la nostra paradossale società, è interessante il punto di vista di Angela Merkel, docente di Salute Pubblica ed Etica presso il dipartimento di Medicina Sociale di Harvard.

In un recente articolo su JAMA (3) la conclusione cui è arrivata con riluttanza, dopo 20 anni come redattore capo del NEJM, è che i medici non possono più basarsi sulla letteratura medica per un'informazione valida e affidabile. L'analisi della Merkel riguarda il sistema sanitario americano, molto diverso dal nostro, ma rimane interessante dato che siamo soliti seguire a distanza i paesi anglosassoni.

Difficile capire come ci siamo arrivati, ma è negli anni recenti che le aziende sono diventate sempre più intimamente coinvolte in ogni aspetto della valutazione del proprio prodotto: spesso sono i dipendenti dell'azienda che disegnano gli studi ed eseguono le analisi, scrivono gli articoli e

decidono se, quando e come pubblicare il risultato, con estremi paradossali in cui, in alcuni studi multicentrici, gli autori non hanno nemmeno accesso ai propri dati.

In aggiunta al supporto economico per lo studio, i ricercatori accademici hanno spesso altri legami

Tab. 1: conflitti di interessi nell'università
i due terzi delle università di medicina hanno azioni nelle compagnie che sponsorizzano la ricerca all'interno dell'università (4)
due terzi dei dipartimenti di medicina ricevono finanziamenti dalle aziende farmaceutiche (5)
tre quinti dei ricercatori ricevono finanziamenti personali (5)

finanziari con l'azienda che sponsorizza la ricerca: lavorano come consulenti, conferenzieri e membri di comitati consultivi, e talvolta hanno azioni nella stessa compagnia (vedi Tab.1).

Non sorprende che la ricerca sponsorizzata dall'industria dia risultati che favoriscono il farmaco, e questo avviene sia perchè i risultati negativi non sono pubblicati, sia perchè i

risultati favorevoli sono pubblicati ripetutamente in forma lievemente diversa, sia perchè anche nei risultati negativi si può trovare un risvolto positivo (vedi esempio in Tab.2).

Tab. 2: risultati di 74 studi clinici su antidepressivi (6)
38 a favore del farmaco: 37 pubblicati
36 contrari al farmaco: 33 non pubblicati o pubblicati in forma tale da riportare un risultato a favore

Più degli studi sulla depressione, mette malinconia pensare ai riscontri positivi degli studi, dato che la ricerca clinica che viene pubblicata è spesso distorta, e i trials sono disegnati in modo che quasi inevitabilmente si ottengono risultati favorevoli allo sponsor, ad esempio paragonando il prodotto con un farmaco a

dosaggio troppo basso, così da esagerare l'efficacia, o con un farmaco a un dosaggio troppo elevato, così da minimizzare gli effetti collaterali ed enfatizzare la sicurezza. Se si vuole che un risultato favorevole possa essere selezionato come "primario", si possono scegliere endpoint compositi, oppure è possibile pubblicare solo una parte dei dati, come è successo nello studio CLASS sul celecoxib, in cui sono stati pubblicati solo la prima metà dei risultati, cioè solo quelli favorevoli; infine, si può minimizzare l'evidenza di effetti collaterali come accaduto in VIGOR, lo studio del rofecoxib.

I conflitti di interesse non influenzano solamente la ricerca. Possono anche condizionare la

Tab. 3: linee guida e conflitti di interessi
In 200 gruppi di esperti che hanno elaborato linee guida, più di un terzo degli autori ammetteva di avere interessi economici nei riguardi dei farmaci che le linee guida raccomandavano (7)
8 dei 9 membri della commissione che ha emesso le raccomandazioni sull'importanza di una riduzione dei livelli di LDL avevano legami economici con i produttori di statine (8)
95 dei 170 autori che hanno contribuito alla quarta edizione del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), avevano legami economici con aziende farmaceutiche (9)

produzione di linee guida emanate da professionisti o enti regolatori, così come decisioni della Food and Drug Administration (vedi Tab.3).

Guardando il quadro nell'insieme, è ingenuo concludere che si tratti di casi isolati: l'intero sistema è permeato.

I medici che vorrebbero essere scettici riguardo alla promozione delle aziende farmaceutiche, e distanti dalla parlantina dei rappresentanti di farmaci, tendono a credere alla letteratura medica che si basa sulla revisione tra pari: sono anche portati a credere che il nuovo farmaco, più costoso e di marca, è

superiore all'equivalente generico o ad un farmaco più vecchio, anche se sono rare le evidenze, dato che le aziende non paragonano i farmaci a dosi equivalenti. Inoltre, i medici imparano ad usare farmaci per usi al di fuori dall'indicazione per cui il farmaco è stato brevettato senza buone evidenze di efficacia e, anche se è illegale la promozione per usi off-label del farmaco, regolarmente opinion leaders pagati dall'industria promuovono quest'uso sotto le mentite spoglie di educazione o ricerca.

Una deformazione intrinseca in questo tipo di letteratura è che i medici imparano a praticare una medicina strettamente e intensivamente farmacologica e, anche là dove la modifica di stili di vita può risultare più efficace, sia medici che pazienti spesso credono che per ogni disturbo o scontento esista un farmaco.

Dato che è un'assurdità guardare all'azienda che ha investito nel proprio prodotto come ad un giudice imparziale dello stesso, una soluzione potrebbe essere una riforma in cui la ricerca clinica non sia lasciata in primo luogo e unicamente nelle mani delle aziende.

Ma molti ricercatori accademici e le loro istituzioni fanno finta di niente, e ritengono più conveniente e proficuo andare avanti così, quando proprio loro dovrebbero essere l'avanguardia degli sforzi di riforma del sistema della ricerca clinica. Non è solo una questione di percezione o di come si appare: è una questione di salute pubblica.

- (1) Ioannidis JPA. "Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research." JAMA 2005;294(2):218-228
- (2) Ioannidis JPA "Why Most Published Research Findings Are False." PLoS Med 2005;2(8): e124
- (3) Angell M. "Industry-sponsored clinical research. A broken system." JAMA, 2008;300 (9):1069-1071
- (4) Bekelman JE et al. "Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review." JAMA. 2003;289(4):454-465.
- (5) Campbell EG et al. "Institutional academic-industry relationships." JAMA 2007;298(15):1779-1786.
- (6) Turner EH et al. ".Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy." N Engl J Med. 2008;358(3):252-260.
- (7) Taylor R, et al. "Cash interests taint drug advice." Nature. 2005;437(7062):1070-1071.
- (8) Tuller D. "Seeking a fuller picture of statins." New York Times. July 20, 2004:D5.
- (9) Cosgrove L et al. "Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry." Psychother Psychosom. 2006;75(3):154-160.