

Dalla Letteratura

A cura di Remo Melchio, Luca Dutto, Gianpiero Martini

Dipartimento di Emergenza, Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

Significato prognostico della dispnea nei pazienti sottoposti a stress test cardiaco

Un gran numero di variabili cliniche è stato utilizzato per definire la prognosi dei pazienti con coronaropatia nota o sospetta: età, sesso, fattori di rischio coronario, presenza e caratteristiche del dolore toracico... Sebbene altri sintomi come l'astenia, la dispnea, il cardiopalmo possano associarsi alla malattia coronarica, essi non vengono di solito considerati nei modelli utilizzati per predire il rischio di eventi cardiaci. Di particolare interesse risulta il sintomo dispnea, dal momento che potrebbe essere espressione di disfunzione ventricolare sinistra, di condizioni patologiche non cardiache (ad esempio BPCO) o di "equivalente anginoso". Sebbene la dispnea sia un sintomo molto comune, esistono pochi studi sul suo significato prognostico in pazienti sottoposti a valutazione cardiologica. In questo lavoro A. Abidov *et al.* ha valutato 17.991 pazienti sottoposti a SPECT miocardica durante esercizio o stress farmacologico e a riposo. I pazienti sono stati suddivisi in 5 categorie sulla base dei sintomi descritti al momento del test (nessun sintomo, dolore toracico non anginoso, angina atipica, angina tipica e dispnea in assenza di dolore toracico). I pazienti con dispnea (in assenza o con coronaropatia nota) erano mediamente più anziani, avevano un maggior volume ventricolare sinistro alla SPECT e maggior prevalenza di fibrillazione atriale, di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, di ipertensione arteriosa e diabete mellito. Il livello di ischemia inducibile non era significativamente diverso nei pazienti con dispnea rispetto agli asintomatici in presenza di coronaropatia nota ed era lievemente maggiore in sua assenza. Il livello di ischemia inducibile era invece significativamente maggiore nei pazienti con angina tipica indipendentemente dalla storia di angina.

Dopo un *follow-up* medio di $2,7 \pm 1,7$ anni, la frequenza di morte cardiaca e di morte per tutte le cause è risultata significativamente maggiore nei pazienti con dispnea rispetto ai pazienti asintomatici o con altri sintomi, indipendentemente dalla presenza o assenza di storia di coronaropatia nota. In particolare, in assenza di storia di coronaropatia, la presenza di dispnea era associata a un rischio di morte improvvisa cardiaca 4 volte maggiore se confrontato con quello dei pa-

zienti asintomatici e 2 volte maggiore se confrontato con il rischio dei pazienti con angina tipica. La presenza di angina tipica, invece, non ha condizionato la prognosi nei 2 gruppi.

La dispnea è associata a un aumento del rischio di morte in ciascun sottogruppo e rimane un fattore di rischio indipendente anche dopo aggiustamento per gli altri fattori significativi eseguito con analisi multivariata e analisi di propensione.

Gli Autori concludono che la dispnea definisce un sottogruppo di pazienti che, pur non presentando altri sintomi, è a maggior rischio di morte cardiaca e di morte per tutte le cause.

Commento: In considerazione del suo valore prognostico, la dispnea dovrebbe essere inclusa nella valutazione dei pazienti sottoposti a stress test cardiaci. Nel presente studio non è stata considerata (per limiti intrinseci alle metodiche di studio utilizzate) la disfunzione diastolica del ventricolo destro. È verosimile che quest'ultima, insieme all'ischemia e alla disfunzione ventricolare sinistra, contribuisca in modo importante nel generare la dispnea.

La forza di questo studio consiste nel ricordarci che altri sintomi oltre il dolore toracico devono essere considerati nella valutazione del paziente con sospetta coronaropatia. La presenza di dispnea dovrebbe indurci a sottoporre il paziente con sospetta malattia coronarica a stress test.

Abidov A *et al.*

Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing.

N Eng J Med 2005; 353: 1889-98.

Il team medico di emergenza riduce i casi di arresto cardiaco in ospedale?

È dimostrato che l'arresto cardiaco che avviene in ospedale nei reparti di terapia non intensiva è spesso preceduto da segni avversi, che sono sostanzialmente rappresentati dall'alterazione di uno o più parametri vitali: può il riconoscimento precoce di queste situazioni e l'allertamento di un team medico di emergenza dedicato (*Medical Emergency Team*, MET) ridurre i casi di arresto cardiaco intra-ospedaliero?

I ricercatori dello studio MERIT hanno implementato uno studio randomizzato per *cluster* (sono stati cioè

randomizzati gli ospedali e non i pazienti) e controllato, coinvolgendo 23 ospedali di piccole-medie dimensioni distribuiti sul territorio australiano (con un totale di oltre 130.000 ricoveri nel periodo considerato) per rispondere in modo "robusto" a un quesito che sembrava già avere avuto in studi osservazionali precedenti una risposta positiva. Tuttavia lo studio MERIT, durato 10 mesi (4 per l'implementazione e 6 per la verifica), ha riservato una interessante sorpresa: infatti, malgrado un incremento di oltre il doppio delle chiamate d'emergenza negli ospedali con il MET rispetto a quelli senza team dedicato (8,3/1000 ricoveri vs 3,1/1000), il numero di arresti cardiaci così come degli altri *outcomes* considerati (morte improvvisa e ricovero non programmato in terapia intensiva) non era significativamente diverso (2,60 vs 1,60 per 1000 ricoveri, $p = NS$); inoltre anche il confronto con la situazione pre-inserimento del MET conduceva a conclusioni analoghe. Gli Autori discutono le varie possibilità di "insuccesso" del trial, tra cui: la presenza anche negli ospedali di controllo di una risposta alle emergenze, anche se non formalizzata; la durata del periodo di implementazione e valutazione, forse troppo breve; la potenza dello studio forse troppo bassa per evidenziare una differenza significativa (inferiore a quella preventivata in fase di progetto).

A conclusioni molto diverse invece giunge lo studio prospettico osservazionale di Jones, Bellomo *et al.* che hanno valutato l'incidenza di arresti prima e dopo l'introduzione del MET nel loro ospedale (universitario, 400 posti letto, Melbourne, Australia).

Il numero di arresti si riduceva da 4,06/1000 ricoveri a 2,45/1000 nella fase di implementazione, durata 1 anno (OR 0,6, $p = 0,004$) fino a 1,90/1000 nei successivi 4 anni (OR 0,47, $p < 0,0001$). Vi era una correlazione inversa tra il numero di chiamate del MET e il numero di arresti cardiaci: ogni 17 chiamate si evitava 1 arresto (effetto "dose dipendente"). Tuttavia l'*outcome* degli arresti, il cui ritmo di presentazione più frequente era l'asistolia (43,7%) o la PEA (25%), non variava in modo significativo prima e dopo l'introduzione del MET.

Commento: I risultati apparentemente contrastanti paiono attribuibili, oltre che al diverso disegno dello studio, anche al maggior peso e tempo dedicati all'implementazione nel lavoro di Jones, che ha consentito un numero di chiamate del MET molto superiore (oltre 30/1000 ricoveri) rispetto a quello dello studio MERIT. Il messaggio comune potrebbe essere che l'implementazione di un sistema di emergenza interno richiede un impegno organizzativo ed educativo importante che va mantenuto nel tempo e che può condurre a risultati apprezzabili nel periodo medio-lungo.

MERIT study investigators.

Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomized controlled trial.

Lancet 2005; 365: 2091-97.

Jones *et al.*

Long term effect of a medical emergency team on cardiac arrests in a teaching hospital.

Critical Care 2005; 9R808-R815.

Uso della proteina C attivata nei pazienti con sepsi severa a basso rischio di morte

La sepsi severa rappresenta il 10% delle cause di morte, alla pari dell'infarto miocardico. La sepsi severa ha un'elevata mortalità intra-ospedaliera, vicina al 30%. Nel caso di shock settico (ossia la sepsi severa accompagnata da ipotensione non responsiva all'infusione di liquidi), la mortalità intra-ospedaliera sale addirittura al 50%.

La somministrazione di un inibitore dei fattori Va e VIIIa, la proteina C attivata (Drotrecogin alfa), si è dimostrata in grado di ridurre del 6,1% il rischio relativo di morte in pazienti settici, a dispetto di un lieve incremento di emorragie maggiori. Attualmente l'FDA ha approvato l'uso di questo anti-mediatore solo per il trattamento di pazienti adulti ad alto rischio di morte definiti con uno *score* APACHE superiore a 25.

Lo studio in esame è un report di uno dei trials di fase 4 di approvazione del Drotrecogin. Si tratta di uno studio randomizzato controllato in doppio cieco sull'uso della proteina C attivata in pazienti con sepsi grave e a basso rischio di morte (APACHE < 25).

L'arruolamento dei pazienti si è interrotto dopo 2640 casi per la bassa probabilità di evidenziare una riduzione della mortalità a 28 giorni in questo gruppo di pazienti. L'incremento di sanguinamenti maggiori era simile a quello riscontrato in precedenti lavori.

Addirittura nel sottogruppo di pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico la somministrazione di proteina C attivata incrementava la mortalità a 28 giorni (21% vs 14%).

Commento: Lo studio conferma la decisione dell'FDA del 2001 di limitare l'uso del Drotrecogin ai soli pazienti più gravi (*score* APACHE > 25 o coinvolgimento di almeno due organi). Viene inoltre confermato l'incremento di sanguinamenti maggiori durante l'uso del farmaco, da effettuarsi con cautela nei pazienti a elevato rischio emorragico (ad esempio post chirurgici).

Abraham *et al.*

Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death.

N Engl J Med 2005; 353: 1332-41.

Incidenza e mortalità della *Acute Lung Injury* (ALI)

L'*Acute Lung Injury* (ALI) è una sindrome clinica definita da una rapida insorgenza di ipossiemia di origine non cardiaca e caratterizzata da infiltrati multipli polmonari. In particolare, la definizione di ipossiemia è data dal rapporto fra PaO_2 e FiO_2 , che nell'ALI è compreso fra 200 e 300. Nel caso di ipossiemia più severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) lo stesso quadro clinico-radiologico viene definito con la sigla ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*).

Da un campione di 1113 pazienti ventilati meccanicamente affetti da ALI, gli Autori hanno estrapolato un tasso di incidenza del 78,9 per 100.000 persone-anno con una mortalità intra-ospedaliera del 38,5%. Il dato dell'incidenza è superiore di circa 2,5-5 volte rispetto all'incidenza stimata in precedenti studi meno accurati. Le morti stimate all'anno negli USA sono circa 74.000, un valore paragonabile alle morti per tumore mammario o per infezione da HIV.

Il soggetto tipico colpito da ALI o da ARDS è il paziente anziano ospedalizzato affetto da grave infezione respiratoria (soprattutto polmonite); più della metà dei casi insorge in pazienti ricoverati in ospedali periferici.

Commento: Il lavoro è il primo grande studio prospettico sull'incidenza e la mortalità associata alla ALI negli Stati Uniti. Limite del lavoro è un *bias* di campionamento, in quanto la popolazione di riferimento proviene da un regione americana a prevalenza bianca. Sono stati esclusi inoltre i pazienti con età inferiore a 15 anni.

Tuttavia, gli Autori sono riusciti a dimostrare in modo convincente che ALI e ARDS rappresentano un problema rilevante per la sanità pubblica.

Il lavoro, nei metodi, stabilisce in modo chiaro i criteri di diagnosi di ALI e di ARDS.

Rubinfeld GD *et al.*

Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury.

N Engl J Med 2005; 353: 1685-93.

Ancora dibattito sulle basse dosi di dopamina? Una metanalisi

L'uso di basse dosi di dopamina allo scopo di preservare la funzione renale è estremamente diffuso nelle terapie intensive, benché pochi trial abbiano dimostrato qualche beneficio e numerosi editoriali ne abbiano scoraggiato l'utilizzo (ricordate ad esempio la *review* di Chest 2003 che catalogava questa abitudine nella «*bad medicine*»?). Inoltre uno studio randomizzato e controllato di grandi dimensioni (ANZICS, Lancet 2000) aveva dimostrato l'assenza di effetti su mortalità e trattamento sostitutivo.

Friedrich *et al.* del Toronto General Hospital ha condot-

to una metanalisi (è la terza sull'argomento disponibile in letteratura) per verificare gli effetti di basse dosi di dopamina ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) nei confronti di mortalità, necessità di trattamento dialitico, diuresi, *clearance* della creatinina, effetti collaterali nei pazienti con o a rischio di insufficienza renale. A tale scopo hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura selezionando i trial randomizzati che confrontavano basse dosi di dopamina *versus* placebo o nessuna terapia (61 trial, oltre 3000 pazienti). I risultati hanno confermato l'assenza di effetto del trattamento nei confronti di mortalità e di necessità di trattamento sostitutivo. Il dato nuovo di questa metanalisi è l'aver documentato che le basse dosi di dopamina aumentano la diuresi del 24% (CI 14-35%) nel primo giorno di terapia (questo effetto si riduce nei giorni successivi e non è più statisticamente significativo) senza produrre effetti avversi in modo significativo. Gli Autori concludono che non c'è evidenza che le basse dosi di dopamina offrano qualche beneficio in termini di sopravvivenza o di conservazione della funzione renale nei pazienti critici con o a rischio di insufficienza renale, ma che tuttavia possono determinare un piccolo e transitorio miglioramento della diuresi senza importanti effetti avversi.

Commento: Si tratta della revisione sistematica forse più completa tra quelle attualmente disponibili sull'argomento, che conferma sostanzialmente i dati precedenti su mortalità e assenza di protezione renale. L'incremento della diuresi nel primo giorno di trattamento in assenza di grossi effetti collaterali potrebbe spiegare la popolarità di cui gode ancora attualmente questo trattamento nelle terapie intensive (al limite della superstizione, secondo alcuni commentatori, *chance* per l'insufficienza cardiaca grave che necessita di sbloccare la diuresi secondo altri).

Friedrich JO *et al.*

Meta-analysis: low doses dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death.

Ann Int Med 2005; 142: 510-524.

Effetto dei mucolitici sugli outcomes della BPCO

Questo lavoro multicentrico (a partecipazione anche italiana) si è proposto di valutare con uno studio randomizzato e controllato con placebo l'efficacia di un antiossidante ad azione mucolitica, l'acetilcisteina, per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni.

Una precedente metanalisi segnalava che nei pazienti in terapia broncodilatatrice e steroidea inalatoria l'uso di acetilcisteina riduceva le esacerbazioni di circa il 25%.

Lo studio in esame valuta la capacità dell'antiossidante di rallentare il declino degli indici di pervietà bronchiale e di ridurre le riesacerbazioni. La qualità

di vita e il rapporto costo-beneficio derivante dal loro uso hanno rappresentato un *end point* secondario. La dose di acetilcisteina somministrata quotidianamente è di 600 mg in aggiunta alla terapia abituale broncodilatatrice.

I risultati, in contrasto con precedenti segnalazioni, dimostrano che l'acetilcisteina non rallenta il decadimento annuo del FEV₁ e della capacità vitale (CV), né riduce il numero delle riesacerbazioni, né migliora la qualità di vita. Solo in un sottogruppo di pazienti, e cioè quelli che non assumono steroidi per via inalatoria, si è osservata una riduzione delle riesacerbazioni. Un'analisi secondaria ha evidenziato che l'uso di mucolitici riduce l'iperinsufflazione. **Commento:** Questo lavoro è il più completo e valido sull'impiego dei mucolitici nella BPCO. Forse risulta-

ti più confortanti potrebbero derivare da un uso di dosi superiori di acetilcisteina, tenuto conto dell'ottima tollerabilità del farmaco. Tuttavia, al momento non vi è una provata indicazione all'uso di mucolitici nella BPCO, tanto meno nelle fasi di riacutizzazione. Da segnalare il rigore metodologico e l'onestà intellettuale di pubblicare un lavoro "sfavorevole al farmaco" nonostante la presenza fra gli Autori di ricercatori con interessi nella ditta produttrice.

Decramer M *et al.*

Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial.

Lancet 2005; 365: 1552-60.

TRAUMA: UPDATE AND ORGANIZATION

BOLOGNA *Italy*

24 > 25 Febbraio 2006

Royal Hotel Carlton

Il sistema traumi anche in Italia è oramai divenuto una componente significativa del sistema sanitario: esistono modelli, esperienze di riferimento ed anche risultati; forse anche per questo, è cresciuta la consapevolezza di quanto la malattia traumatica, in tutti i suoi aspetti - sociali prima ancora che sanitari - esiga una risposta inserita nella rete ospedaliera e fortemente basata su di un sistema "dedicato" imperniato sui Trauma Center e sul governo della rete.

L'idea, allora, in una sede altrettanto "dedicata", è quella di presentare le ragioni epidemiologiche, economiche e culturali che hanno portato alla nascita ed allo sviluppo di sistemi "stabili" e di discutere i risultati di quelli più consolidati così come le valutazioni "in progress" che devono accompagnare la crescita di parti tanto rilevanti del sistema pubblico.

L'obiettivo è pertanto spaziare dai modelli dei sistemi traumi alla capacità di raccogliere ed analizzare i dati, compresi quelli di impatto economico; ed ancora di discutere degli aspetti clinici che caratterizzano - anche con i punti controversi - l'attività assistenziale sul traumatizzato sempre coinvolgendo tutte le figure che ruotano attorno al politrauma. In una parola facendo leva sull'unica logica - quella della multidisciplinarietà - che consente di affrontare temi così vasti e di trattare una patologia così complessa.

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Noema Srl

Via Orefici, 4 - 40124 Bologna

Tel. +39 051 230385 - Fax. +39 051 221894

info@noemacongressi.it - www.noemacongressi.it