



# ITALIAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE

Official Journal of the Italian Society of Emergency Medicine

- 3** Editoriale
- 6** Notizie dall'ufficio stampa
- 7** Lettere alla redazione
- 9** Sulle tracce dell'ECG
- 15** Special Articles
- 20** Articoli originali
- 53** Area nursing
- 58** Letteratura in Urgenza



# ITALIAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE

[www.itjem.org](http://www.itjem.org) - e-mail: [info@itjem.org](mailto:info@itjem.org)

Official Journal of Italian Society of Emergency Medicine  
Registrazione del Tribunale di Milano, 401 24/06/2008 - Ownership and Copyright - Electronic Edition

SIMEU, Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza, Via Vittor Pisani 10, Milano

The Electronic Edition is available at [www.cgems.it](http://www.cgems.it) e [www.simeu.it](http://www.simeu.it)  
Article disseminated via [www.cgems.it](http://www.cgems.it) are abstracted, indexed and refereed by many abstracting  
and information Service bibliography networks, subscription agencies, library networks

#### EDITOR IN CHIEF

Cinzia Barletta

#### SCIENTIFIC MANAGER

Paolo Groff

#### EDITORIAL BOARD

Andrea Fabbri  
Paolo Balzaretto  
Roberto Cosentini  
Fabio De Iaco  
Mauro Fallani  
Rodolfo Ferrari  
Luca Gelati  
Federica Stella  
Sossio Serra  
Isabella Di Zio

#### SCIENTIFIC BOARD

Giuliano Bertazzoni  
Maria Antonietta Bressan  
Giorgio Carbone  
Gianalfonso Cibinel  
Andrea Dellepiane  
Annamaria Ferrari  
Nicola Filippo Glorioso  
Paola Noto  
Franco Perraro  
Riccardo Pini  
Alessandra Revello  
Adelina Ricciardelli  
Gianfranco Sanson  
Fernando Schiraldi

#### PRESS OFFICE

Silvia Alparone

#### PUBLISHING MANAGER

Gianpiero Garnero  
CG. Edizioni Medico Scientifiche srl  
Via Piedicavallo, 14 - 10145 Torino  
Tel. 011.33.85.07 r.a. - Fax 011.38.52.750  
E-mail: [garnero@cgems.it](mailto:garnero@cgems.it)

#### PUBLISHER

CG Edizioni medico Scientifiche srl  
Via Piedicavallo, 14 - 10145 Torino  
Tel. 011.33.85.07 r.a.  
Fax 011.38.52.750  
Web: [www.cgems.it](http://www.cgems.it) - [www.cgems.eu](http://www.cgems.eu)

## 3 Editoriale

Cosa c'è di nuovo a proposito di management del dolore toracico  
*Vito Maurizio Parato, Paolo Groff*

## 6 Notizie dall'ufficio stampa

Simeu e Africa Unite: uscire dagli schemi per abbattere barriere  
*Silvia Alparone*

## 7 Lettere alla redazione

Una nuova figura professionale: l'intensivista d'emergenza  
*Marco Barchetti*

## 9 Sulle tracce dell'ECG

Sulle tracce dell'ecg: sincope e BAV  
*Isabella Di Zio, Sossio Serra, Federica Stella, Mauro Fallani*

## 15 Special Articles

Confronto tra lettura automatica dell'intervallo QT all'ECG di superficie e la lettura manuale eseguita da sei cardiologi di diversi ospedali torinesi  
*Demarie D., Richiardi E., Ferro S., Giammaria M., Favro E., Gabbarini F., Stralla U.*

## 20 Articoli originali

Linee guida di indirizzo nella gestione dell'addome acuto e dell'occlusione intestinale  
*Massimo Monti*

Sedo-analgesia per via nasale nel trauma pediatrico: esperienza iniziale  
*Marco Barchetti, Alessia Parise, Stefania Rosi, Massimiliano Fiorini, Enzo Gottardi*

Role of presepsin (soluble cd14 subtype) as a mediator and biomarker of sepsis in adult patients  
*Stefania Battista, Marco Ulla, Elisa Pizzolato, Claudia Galluzzo, Umberto Audisio, Manuela Lucchiaro, Giulio Mengozzi, Enrico Lupia*

Diagnosi e gestione dell'anafilassi nel dipartimento di emergenza urgenza: revisione della casistica clinica dell'anno 2014  
*Brugioni Luca, Pigati S., Gozzi C., Pinelli G.*

## 53 Area nursing

Gli infermieri nell'organizzazione del dispatch telefonico. Studio osservazionale nelle centrali op. 118 del centro italia  
*Federico Pecetta, Gian Domenico Giusti*

## 58 Letteratura in Urgenza

Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. Paul R Mouncey, et al, for the ProMISe Trial Investigators. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1301

Should Triple Rule-Out CT Angiography Be Used in Patients With Suspected Acute Coronary Artery Disease, Aortic Dissection, or Pulmonary Embolus? Adaira Landry, Alex Koyfman. *Annals of Emergency Medicine* 2015;65:216

Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini. *European Respiratory Journal* 2015;45:1142

Asymptomatic Bacteriuria, What Are You Treating? Jennifer Weiskopf, Serena Scott. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:344

D-Dimer and the Workup of Pulmonary Embolism. A Teachable Moment. Charlie Wray. *JAMA of Internal Medicine* 2015;175:14

In patients presenting with an exacerbation of COPD can a normal venous blood gas  $PCO_2$  rule out arterial hypercarbia? Mark Woods, David Hodgson. *Emergency Medicine Journal* 2015;32:251

Commento a cura di *Rodolfo Ferrari*

## Cosa c'è di nuovo a proposito di management del dolore toracico

**Vito Maurizio Parato (Fellow ANMCO)\*, Paolo Groff (SIMEU)\*\***

\*UOS Chest Pain Unit della UOC Cardiologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto

\*\* UOC Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto

### Abstract

Il dolore toracico è un problema di vasta portata in tutto il mondo. Recentemente alcune innovazioni in tema soprattutto di diagnostica hanno indotto a riflettere sui percorsi DT finora utilizzati, primo fra tutti il Position Paper ANMCO-SIMEU del 2009(1). Tra essi: le troponine ad elevata sensibilità associate a nuovi markers in fase di studio, i progressi tecnologici nel campo della ultrasonografia, TC coronarica e RM cardiaca. L'articolo fa una revisione di quanto di nuovo può contribuire ad elaborare nuovi protocolli di gestione del problema.

Riportiamo schematicamente quanto realmente può considerarsi 'nuovo' in tema di management del dolore toracico in un Dipartimento di Emergenza.

### Introduzione nella pratica clinica delle troponine ad elevata sensibilità

I biomarcatori consigliati nel documento del 2009 (1) erano le troponine cardiache (cTn) T e I convenzionali, nonché Ck-MB e mioglobina la cui determinazione veniva tuttavia nel documento sconsigliata. L'innalzamento della troponina T o I avviene dopo 2-4 ore dall'inizio dei sintomi. L'avvento delle troponine ultrasensibili nella pratica clinica risale al 2009 (7,8) e le prime pubblicazioni di NEJM avvennero nei mesi successivi alla pubblicazione del position paper ANMCO-SIMEU. Le troponine ultrasensibili hanno spostato in basso il cut-off di normalità da 10 a 100 volte, rendendo più frequente e più precoce la diagnosi di infarto miocardico. Con le "nuove" troponine, il potere predittivo negativo di un singolo test ha raggiunto il 95% e con due test il 100%. Per la prima volta Weber M.(2), nel 2011, confrontò la cTn tradizionale con la *high sensitivity cTn* in due coorti differenti di pazienti, una con sindrome coronarica acuta e l'altra con dolore toracico, per un totale di 2506 pazienti analizzati. In tutti i pazienti veniva eseguito il dosaggio della cTn tradizionale e quello della cTn ad elevata sensibilità (hs). Il potere diagnostico della hs/cTn risultò superiore rispetto alla cTn tradizionale e pazienti con cTn negativa risultarono positivi alla cTn/hs che quindi dimostrò un potere prognostico indipendente per mortalità significativamente superiore rispetto alla cTn fino a quel momento utilizzata. Questo e altri lavori simili decretarono l'introduzione della cTn/hs nella pratica clinica del management del dolore toracico, anche se la più bassa specificità di questo nuovo assay comportava un maggior numero di falsi positivi (3). Cullen L. (4) ha dimostrato che solo due ore di osservazione di pazienti con dolore toracico utilizzando due determinazioni di TnI/hs (0 e 2 h) e TIMI risk score poteva selezionare pazienti a basso rischio (TnI/hs normale e TIMI risk scores 0 e  $\leq 1$ ) che non presentavano MACE a 30 giorni. Quindi la cTn-hs ha dimostrato poter modificare il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con dolore toracico e oggi la maggior parte dei dipartimenti di emergenza usa la troponina ad elevata sensibilità nella pratica clinica. Il pattern cinetico della troponina cardiaca ad elevata sensibilità è differente rispetto alla cTn convenzionale cosicché è necessario rivedere il timing delle misurazioni (6). La positività della cTn/hs è molto più precoce rispetto a quella convenzionale e vi è evidenza (5) che con l'utilizzo della cTn/hs è possibile escludere un IMA entro 3 ore dalla registrazione al triage, con una sensibilità e un valore predittivo negativo pari a circa 100%, riducendosi così notevolmente il tempo di osservazione del paziente. La bassa specificità del test potrebbe tuttavia indurre a utilizzare la cTn/hs solo nei casi a probabilità di SCA almeno intermedia. Anche al *cozeptina* è un nuovo marker che si affaccia all'orizzonte del rule-out della SCA ma necessita ancora di conferme.

### Le nuove linee-guida su NSTEMI e STEMI - ACSs

Due anni dopo la pubblicazione del position paper, nel 2011, abbiamo avuto la pubblicazione delle *nuove linee-guida europee (ESC) su NSTEMI-ACS* [9]. Tali LG delineano in modo più completo le caratteristiche del dolore toracico coronarico al punto da poter indurre modificazioni del Chest Pain Score (CPS) di cui si tratta nel position paper. A proposito dell'ECG12D, le LG introducono la necessità di eseguire V7-9 o V3R-4R quando il tracciato

basale a 12D tradizionali è negativo e vi è il sospetto di una culprit lesion su arteria circonflessa (V7-9) o di una ischemia limitata al ventricolo destro (V3R, V4R). Tali raccomandazioni non sono espresse nel position paper. A differenza di quest'ultimo, inoltre, le LG esaltano l'importanza del *monitoraggio continuo a 12D*, anche dal punto di vista prognostico. Viene ricordata l'importanza di tale monitoraggio [10] al fine di cogliere le modificazioni dinamiche insite nel concetto di instabilità. Bene fanno le LG-ESC a richiamare tale concetto, noto da almeno 25 anni, ma raramente considerato nella strutturazione delle nostre *Chest Pain Unit* ormai basate unicamente sul *parcheggio* in attesa del secondo valore di troponinemia. È possibile che le alterazioni dinamiche del tratto ST abbiano perso parte del loro valore prognostico nell'era corrente della rivascularizzazione sistematica, ma sicuramente mantengono un importante valore diagnostico e nella determinazione del *timing* della coronarografia.

Nel 2012 vengono pubblicate le nuove *LG-ESC su STEMI-ACS*s [11]. Sono molte le novità riscontrabili in questa nuova edizione. Quelle che maggiormente riguardano i contenuti del position paper sono rilevabili nel capitolo *"Initial Diagnosis"*. In relazione alla necessità espressa dal position paper di calcolare uno score del dolore toracico già al triage (*Chest Pain Score* o *CPS*), le LG in questione stressano invece il concetto secondo cui *'...30% of patients with STEMI present with atypical symptoms...'*. In altre parole un  $CPS \leq 4$  non consentirebbe un sicuro rule-out della SCA-STEMI come invece sembra trasparire dalle flow-charts del position paper ANMCO-SIMEU [1]. Inoltre, come consigliato dalle suddette LG-ESC [11], i nuovi percorsi DT dovrebbero includere anche il rule-out della *'stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy'*.

## Nuove acquisizioni sui test di *imaging 'non invasivo'* nel dolore toracico

L'esecuzione di un'ecocardiografia in ambiente di Pronto Soccorso in tempi rapidi è fortemente auspicata dalla Commissione che ha redatto il Position Paper [1], soprattutto nei casi di pazienti con dolore toracico in atto, ECG12D non diagnostico ed instabilità emodinamica. Nel contempo, lo stesso documento parla di limiti nella diagnosi ecocardiografica di ischemia miocardica, i quali sarebbero legati a più fattori: a) scarsa sensibilità quando il dolore è cessato o l'area interessata è di ridotta estensione; b) asinergie preesistenti; c) esperienza dell'operatore. Risultato è che la *flow-chart dei percorsi ospedalieri e delle azioni consigliate a seconda delle combinazioni diagnostiche scaturite dalla combinazione dei dati anamnestici, elettrocardiografici e dei biomarcatori* [1, pagina 60] non prevede in nessun punto l'utilizzo dell'ecocardiografia. Da considerare che ultime LG-ESC su STEMI-ACS recitano senza indugi *'..The absence of wall-motion abnormalities excludes major myocardial infarction..'*. Negli anni successivi al 2009, numerosi sono stati i lavori pubblicati in cui viene incoraggiato l'utilizzo *seriato* della *'LV wall motion assessment'* in pazienti con ECG12D negativo e biomarkers negativi, in quanto in grado di slatentizzare quadri di ischemia da culprit lesion su arteria circonflessa [12].

In un recente articolo di Trambaiolo P. [13] sull'utilizzo dei test di *imaging non invasivi* nella valutazione del dolore toracico, si consiglia di parlare di ultrasuoni e non di ecocardiografia. Potremmo chiamarla una sorta di *"critical ultrasound R-evolution"* e cioè un'ecografia, in paziente critico, effettuata non per *"organo"* (cuore, rene, colecisti, ecc.) ma per *"problema"* (dolore toracico, instabilità emodinamica, dispnea, ecc.) eseguita da un cardiologo ma anche da un internista urgentista o da un rianimatore. A partire da questo presupposto si comprende quanto possa essere vasto il ruolo della metodica [14] utilizzandola come un prolungamento dell'esame obiettivo di un paziente critico. Lo sviluppo di nuovi format di training da parte della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC) aventi per tema l'ecocardiografia nel setting dell'emergenza-urgenza [15] conferma questo tipo di tendenza.

Andando oltre la ecocardiografia, il ROMICAT (16) e il PROMISE (17) hanno poi decretato l'importanza della *angio-TC multislices coronarica* in un setting di pazienti con dolore toracico a rischio lieve-medio finalizzata al rule-out della SCA. Nel Promise (17) la TCMS coronarica nel setting dell'Emergenza ha dimostrato non essere inferiore agli stress-test funzionali solitamente praticati dai cardiologi nel rule-out della sindrome coronarica acuta in pazienti con rischio medio-basso.

## Conclusioni

Le nuove acquisizioni in tema di dolore toracico dovrebbero indurci a riflettere sulla efficacia degli attuali protocolli di management (1), ipotizzando nuovi e più moderni modelli di percorso diagnostico – terapeutico.

## Referenze

1. Ottani F et al., 'Percorso di Valutazione del Dolore Toracico', GIC Vol. 10, gennaio 2009.
2. Weber M et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011 Jul;162(1):81-8
3. Sanchis J et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart* 2014 Jun 19.
4. Cullen L et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 1;62(14):1242-9.
5. Thygesen K, Mair J, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252-57
6. Saenger AK, *Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. Clin Chim Acta* 2011;412:748-754.
7. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-877.
8. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-867.
9. Hamm CW, Bassand J-P, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 Dec; 32:2999-3054.
10. Savonitto S. et al. Le nuove linee guida ESC per le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: la direzione è chiara, le strade sono molte, le scelte richiedono senso clinico. *G Ital Cardiol* 2012, 13(3); 157.
11. Steg PH et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619.
12. Parato VM et al. Resting Echocardiography for the early detection of Acute Coronary Syndromes in Chest Pain Patients, *Echocardiography*, 2010;27:597.
13. Trambaiolo P. Utilizzo dei test di imaging non invasivi nella valutazione del dolore toracico. *G. Ital Cardiol*, vol 15; luglio-agosto 2014
14. Neskovic AN, Agendorff A, Lancellotti P, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1-11.
15. [www.siec.it](http://www.siec.it)
16. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurny JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1642-1650.
17. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, Mark DB, Al-Khalidi HR, Anstrom K, Dolor RJ, Kosinski A, Krucoff MW, Mudrick DW, Patel MR, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Cooper L; PROMISE investigators. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J.* 2014 Jun;167(6).

## Simeu e Africa Unite: uscire dagli schemi per abbattere barriere

**Silvia Alparone**  
Giornalista

Una collaborazione che può sembrare strana quella fra una società scientifica nazionale e uno dei più popolari gruppi reggae italiani: due ambiti d'attività lontanissimi, codici espressivi che più diversi non si può, scelte estetiche – in senso lato – agli antipodi. E invece proprio qui sta la forza del sodalizio nato in occasione del congresso nazionale Simeu di Torino lo scorso novembre, rinnovato ancora in occasione della stagione estiva di concerti torinesi: uscire dai soliti schemi per raggiungere un pubblico nuovo e diverso e diffondere quanto più capillarmente possibile il messaggio Simeu per un servizio sanitario nazionale più efficiente. Il senso è lo stesso della collaborazione con il Tribunale per i diritti del malato stabilita in occasione dell'ultima Settimana del pronto soccorso e concretizzata nel monitoraggio delle strutture di emergenza ospedaliera in corso fino a fine anno in tutta Italia. Nel caso della collaborazione con gli Africa Unite, tutto il gruppo, Madaski e Bunna in testa, si fanno portavoce del messaggio di Simeu, diffuso in particolare in occasione delle diverse edizioni della Settimana del pronto soccorso: la necessità di collaborare tutti quanti per la propria parte, professionisti sanitari e semplici cittadini, per migliorare il sistema di emergenza sanitaria nazionale ed ottenere un sistema pubblico più efficiente.

Gli Africa Unite sono un gruppo musicale reggae-dub nato a Pinerolo, in provincia di Torino nel 1981, da un'idea di Bunna, cantante e chitarrista, e Madaski, cantante e tastierista. Sono la prima band del panorama reggae italiano, da oltre vent'anni al centro della scena musicale alternativa nazionale. Non sono nuovi all'impegno civile a favore di associazioni di tipo sanitario: nel 2003, in particolare, hanno collaborato con Emergency nella realizzazione di un video sulle vittime civili dei conflitti nel mondo e sul lavoro dei sanitari della Ong di Gino Strada in Afghanistan. La prima occasione di collaborazione è

stata la realizzazione del video "Per un uso responsabile del pronto soccorso", con musica originale composta dagli Africa, diffuso via web attraverso il canale youtube Simeu e della band durante il congresso di novembre 2014 e poi ancora durante la Settimana del Pronto Soccorso in tutti i ps italiani che hanno aderito alla manifestazione. La seconda puntata della collaborazione Simeu-Africa è di quest'estate, in occasione del lancio nazionale del nuovo disco del gruppo reggae durante il Flowers Festival di Torino. Il Festival, organizzato da Hiroshima Mon Amour, storica associazione culturale torinese, ha in calendario, oltre al concerto degli Africa, artisti come Patti Smith e Goran Bregovich. Prima del concerto, in data giovedì 23 luglio, Simeu ha organizzato un incontro con il pubblico in attesa dell'esibizione, per spiegare cos'è il pronto soccorso, come funziona, quali sono i suoi punti di forza e le sue debolezze e come si può intervenire tutti insieme per migliorarlo. E per dare un assaggio delle attività dell'emergenza sanitaria a corredo della breve presentazione, è stata organizzata una esercitazione di tecniche salva vita sul ritmo della musica di Staying Alive, come da copione dei corsi American Heart Association di cui Simeu è antenna italiana.

Tutte le informazioni sul concerto del 23 luglio sul blog Simeu oltre che sul sito del Flowers Festival.



## Una nuova figura professionale: l'intensivista d'emergenza

**Marco Barchetti M.D.**

*Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Nuovo Ospedale di Sassuolo*

Il medico d'emergenza sta assumendo un ruolo determinante nel trattamento dei pazienti critici. Il dipartimento d'emergenza rappresenta la porta d'ingresso in ospedale di tutti i pz. traumatizzati, settici, infartuati, con ictus, emorragia gastrointestinale o comunque patologie gravi (1). Di questi circa il 25% al momento dell'arrivo sono in condizioni critiche (2-3). Alcuni vengono ricoverati in rianimazione, ma, la maggioranza, vengono stabilizzati e trattati in Pronto Soccorso. A causa dell'aumento effettivo dei casi critici e della cronica carenza di posti letto in rianimazione sta emergendo la necessità che nel dipartimento di emergenza (Pronto Soccorso; OBI; reparto di Medicina d'Urgenza) sia fornita una assistenza di livello "intensivo" (4). A questa richiesta pressante la risposta, da parte dei medici d'urgenza, che naturalmente si sta strutturando è l'acquisizione di nuove competenze sì da dar luogo in certi casi ad una nuova figura quella dell'intensivista d'emergenza. Il medico d'emergenza è esperto della fase di presentazione delle patologie critiche e possiede le conoscenze necessarie per la stabilizzazione precoce, diventa così naturalmente il professionista più indicato per garantire un trattamento senza soluzione di continuità del paziente dal pronto soccorso alla terapia intensiva. Negli Stati Uniti questo percorso formativo è stato strutturato formalmente negli ultimi anni consentendo la certificazione in Emergency Medicine/Critical Care. Il cambiamento nella gestione del paziente in pronto soccorso ha portato ad innovazioni considerevoli nel campo della diagnosi e del trattamento in emergenza con ripercussioni anche sulla mortalità e morbilità (3).

Uno dei concetti più importanti emersi dal lavoro svolto nei pronto soccorso è che i risultati sono pesantemente determinati dal riconoscimento precoce della fase critica della malattia e dal trattamento tempestivo e aggressivo (si pensi all'early goal-directed therapy nella sepsi introdotta da Rivers) (5). Il progresso delle conoscenze fisiopatologiche sull'infarto miocardico prima e quindi sull'ictus ischemico e sulla sepsi, valorizzando gli aspetti temporali dell'evoluzione della patologia, ha determinato un cambiamento radicale del trattamento che ha coinvolto principalmente il medico d'emergenza. Le patologie tempo-dipendenti vengono riconosciute in pronto soccorso e qui vengono gestite nella fase iniziale di inquadramento diagnostico e stabilizzazione clinica. Tale approccio basato sul tempo è stato poi applicato sempre dagli specialisti dell'emergenza ad altre patologie quali l'insufficienza respiratoria, la polmonite e la riacutizzazione di BPCO (6-7). In questo modo il trattamento farmacologico precoce, l'utilizzo della ventilazione non invasiva, insieme al supporto emodinamico aggressivo, consentono di migliorare i risultati e di ridurre la necessità di intubazioni e di trasferimenti in rianimazione (8-9). I protocolli che enfatizzano un approccio di team hanno modificato la gestione del paziente critico in pronto soccorso. Sulla base del concetto della "golden hour" nella gestione del trauma il medico d'emergenza gestisce ora il trauma da team leader garantendo la valutazione globale della complessità del singolo paziente, e lasciando alle competenze specialistiche il trattamento dei singoli aspetti patologici. La chiave per il successo in questi sforzi risiede nella comunicazione efficace e nell'attivazione di percorsi e protocolli definiti. Il primo passo prevede sempre il riconoscimento precoce, che può, e deve essere effettuato anche nella fase pre-ospedaliera (guarda caso sempre appannaggio del medico d'emergenza), così da inviare il paziente presso il centro più idoneo per il trattamento. Dopo il riconoscimento il passaggio successivo è dato dal coinvolgimento, quando necessario, dello o degli specialisti (trauma team, sepsi team, chirurgo, radiologo ecc) in modo da trattare in maniera "intensiva" il paziente già in pronto soccorso.

L'espansione del trattamento intensivo nel dipartimento di emergenza apre prospettive nuove per i medici d'emergenza che possono con il loro bagaglio di conoscenze, ma soprattutto con il loro metodo di approccio consentire una gestione ottimale del paziente critico già dal suo presentarsi in ospedale con ricadute positive sui risultati sia sanitari che di costi e gestione delle risorse (10). Nella riorganizzazione degli ospedali per intensità di cure il medico d'emergenza può portare un contributo fondamentale. Il pronto soccorso è già strutturato per livelli di intensità di cure così come l'OBI, il medico d'emergenza quindi possiede la cultura necessaria per sviluppare e governare questo cambiamento nella maniera più proficua, mostrando come un approccio basato sul riconoscimento e trattamento precoce dei quadri patologici consenta di ottimizzare la gestione delle risorse e migliorare i risultati clinici. In tale ottica la creazione o lo sviluppo di reparti di medicina d'urgenza organizzati per intensità di cure, ossia che prevedano letti di alta intensità (con possibilità di monitoraggio multiparametrico) consentirebbe di valorizzare al massimo le possibilità cliniche degli specialisti in emergenza-urgenza e di migliorare complessivamente la gestione del paziente critico realizzando un continuum di trattamento dalla fase preospedaliera al pronto soccorso fino al reparto di degenza.

## Bibliografia

1. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA *et al*. *Comparison of medical admission to intensive care units in the United States and United Kingdom*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1666-1673.
2. Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, *et al* *Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation*. *Acad Emerg Med* 2000;7:1354-1361.
3. Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, *et al* *Critical care and emergency medicine*. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:600-606.
4. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, *et al* *Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit*. *Crit Care Med* 2007;35:1477-1483.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al* *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
6. Howell MD, Donnino MW, Talmor D, *et al* *Performance of severity of illness scoring systems in emergency department patients with infection*. *Acad Emerg Med* 2007;14:709-714.
7. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, *et al* *SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia*. *Clin Infect Dis* 2008;47:375-384.
8. Hill Ns, Brennan J, Garpestad E, *et al* *Noninvasive ventilation in acute respiratory failure*. *Crit Care Med* 2007;35:2402-2407.
9. Antro C, Merico F, Urbino R, *et al* *Non-invasive ventilation as first-line treatment for acute respiratory failure: "real life" experience in the emergency department*. *Emerg Med J* 2005;22:772-777.
10. Goldstein RS, *Management of the critically ill patient in the emergency department: focus on safety issues*. *Crit Care Clin* 2005;21:81-89.

## Sulle tracce dell'ecg: sincope e BAV

**Isabella Di Zio\***, **Sossio Serra\*\***, **Federica Stella\*\*\***, **Mauro Fallani\*\*\*\***

\*Dirigente Medico Medicina d'urgenza – Pronto Soccorso Ospedale "Madonna del Soccorso" di San Benedetto del Tronto

\*\* Dirigente Medico Medicina d'urgenza – Pronto Soccorso, Ospedale "M.Bufalini" di Cesena

\*\*\* Medico in Formazione Specialistica, Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Padova

\*\*\*\* Responsabile UOS Medicina d'urgenza, Ospedale "Ceccarini" di Riccione – Area Vasta Romagna

**Keywords:** ECG, pacing, syncope.

"Dottore mi vedi un tracciato?"

La testa di Alessandra fa capolino dalla porta della sala visita.

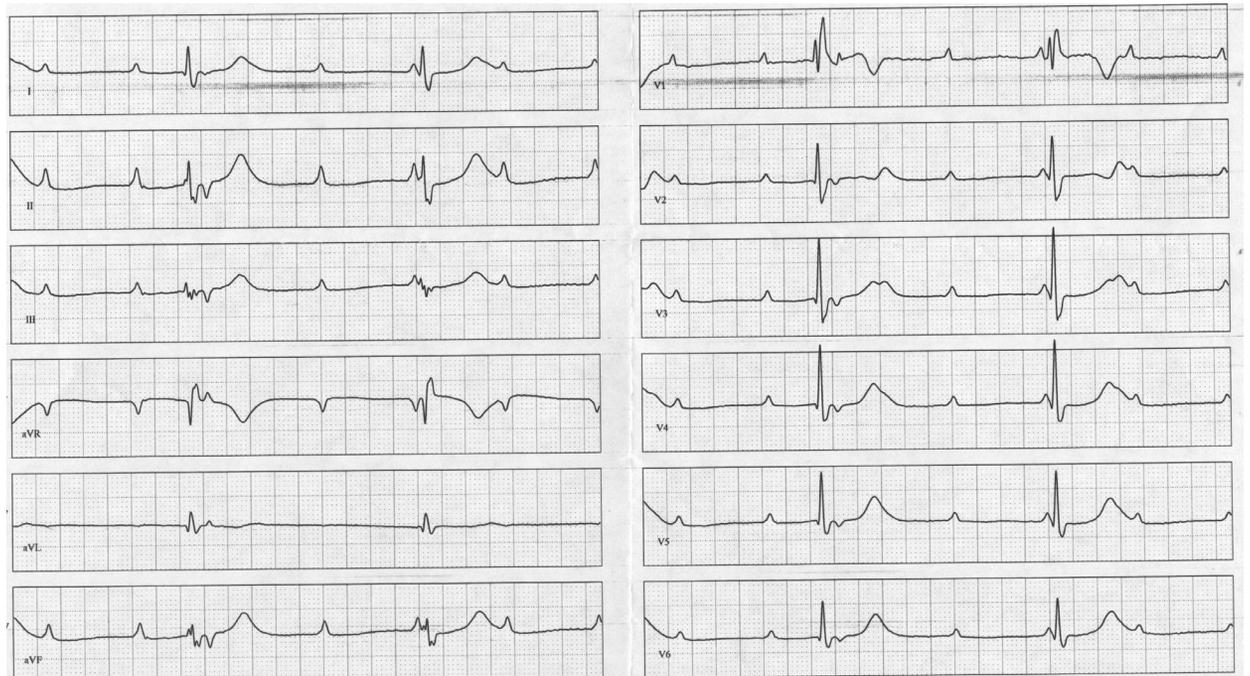
"Solo dopo il caffè" rispondo io, ironicamente, anche se non avrei tutti i torti dato che sono le 8 di una domenica mattina di inizio estate.

"No dottore, guardami il tracciato perché questa signora non mi piace per niente."

"Cos'ha?"

"È una sincope!"

"Fammi un po' vedere..."



**Figura 1**

L'ECG fa l'effetto di 10 caffè tutti insieme: "Falla entrare in sala!"

La paziente si chiama Franca, ha 78 anni e al momento della visita si presenta lucida.

"Cosa le è successo signora?"

"Non saprei dottoressa, stavo preparando il caffè e mi sono ritrovata a terra, sono svenuta dicono, ma io non mi sono accorta di nulla".

Franca ha una storia di episodi sporadici di fibrillazione atriale in trattamento con digitale, è ipertesa in terapia con beta bloccanti e ha una lieve insufficienza renale. La pressione è 95\50, l'obiettività clinica non mostra alterazioni di rilievo. La paziente viene monitorata, le vengono eseguiti dei prelievi ematici e posizionate le placche del pacing e soprattutto tranquillizzata.

Allerto il cardiologo per l'impianto del PM e poi vado da Alessandra "Vieni che ti offro il caffè!".

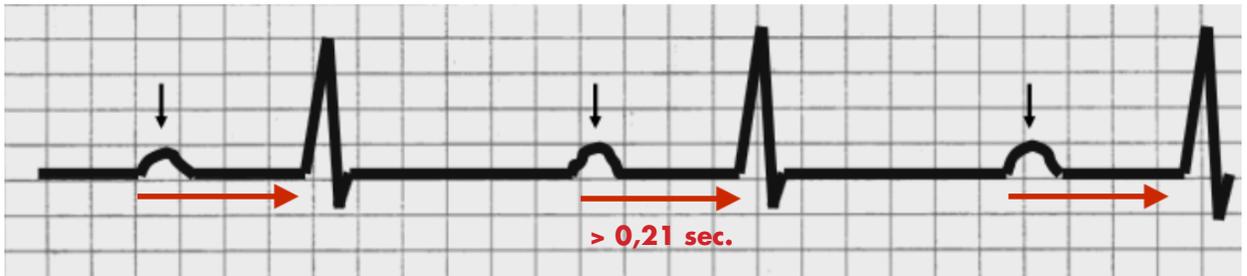
Interpretazione ECG: BAV di 3° grado (frequenza atriale 75 min, frequenza ventricolare circa 30 min) con BBds.

Questo caso clinico ci dà la possibilità di rivedere le aritmie ipocinetiche nelle quali più frequentemente un medico d'urgenza può imbattersi.

Si parla di **BLOCCHI ATRIO VENTRICOLARI (BAV)** quando la trasmissione verso i ventricoli dell'impulso cardiaco ad origine atriale viene rallentata, parzialmente bloccata o bloccata completamente. In base al rapporto tra onda P e complesso QRS vengono distinti tre tipi di BAV.

## BAV I grado

È caratterizzato da un intervallo P-R prolungato oltre gli 0,20 sec. Ogni onda P è seguita da un complesso ventricolare, il che significa che ogni impulso a partenza dal nodo del seno arriva ai ventricoli. Normalmente benigno, non determina di solito alcuna complicazione, tuttavia il Framingham Heart Study ha rilevato un'associazione tra PR lungo e rischio di sviluppare fibrillazione atriale e necessità di avere bisogno in futuro di un pacemaker, con un piccolo incremento della mortalità proporzionale alla lunghezza dell'intervallo PR. Quando è associato ad un blocco di branca destra ed emiblocco anteriore sinistro è espressione di un disturbo complesso della conduzione cardiaca che coinvolge sia la branca ds del fascio di His che i due fascicoli della branca sin (blocco trifascicolare) che facilmente evolve in situazioni che richiedono la stimolazione cardiaca mediante pace maker.



## BAV II

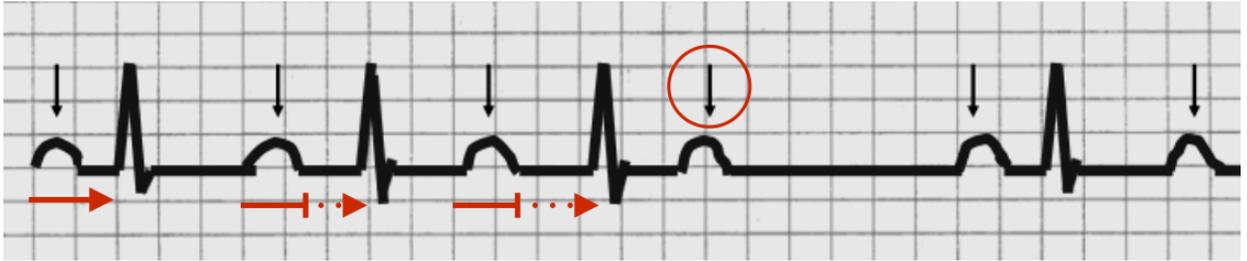
A differenza del BAV di I grado alcuni impulsi atriali non vengono condotti ai ventricoli. Sono correlati a patologia degenerativa del sistema di conduzione cardiaco e dovuti a diverse cause, tra queste le principali sono: **cause iatrogene** (beta-bloccanti, calci-antagonisti, digitale, antiaritmici, litio), **cardiopatía ischemica**, **squilibri idroelettrolitici e metabolici**, **malattie infiammatorie** (es. miocardite), ma anche malattie più rare di origine ereditaria come le **distrofie muscolari**.

Vengono distinti due tipi:

*BAV II GRADO MOBILZ I*

vi è un progressivo aumento dell'intervallo PR fino alla comparsa di un'onda P bloccata non seguita da un complesso QRS, il battito successivo ha un PR normale che successivamente ritorna ad allungarsi. Il complesso QRS è generalmente stretto

È in genere migliorato dalla somministrazione di atropina e peggiorato dal massaggio del seno carotideo.



### BAV II GRADO MOBITZ II

È caratterizzato dalla comparsa di un'onda P bloccata dopo un numero costante di battiti con intervallo PR normale. Si possono avere BAV di II grado tipo Mobitz II con rapporto P:R di 2:1, 3:1, 3:2, 4:3. Il complesso QRS è slargato in circa l'80% dei casi.

È caratterizzato da:

- improvvisa mancata conduzione AV
- il PR che segue la pausa è identico a quello che precede il blocco
- la pausa che contiene la P bloccata è il doppio degli altri intervallo RR

In caso di blocco intra o sottobissiano l'atropina può peggiorare la conduzione

È considerato più grave per la possibilità di progressione a blocco atrio-ventricolare avanzato.

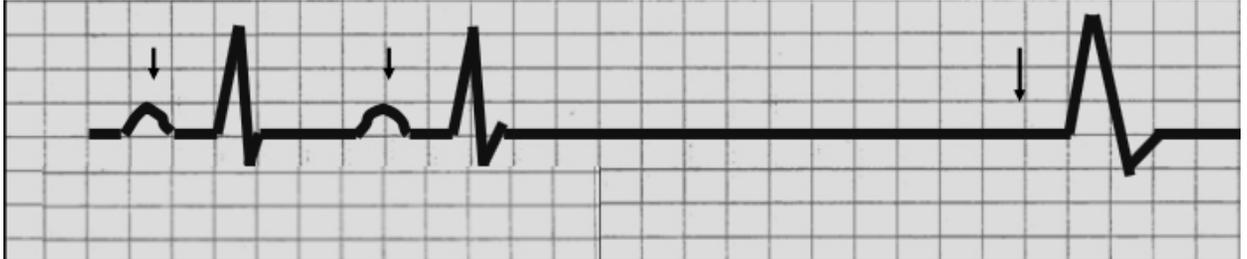
### BAV III Grado

Si verifica quando gli impulsi articali non raggiungono in alcun modo i ventricoli. È caratterizzato dalla totale assenza di rapporto delle onde P con i complessi QRS che possono avere morfologia diversa a secondo dell'origine (ritmi di scappamento originati dalla giunzione atrioventricolari o ventricolari). Le onde P possono precedere, essere iscritte nel QRS o seguirlo. Il BAV di III riconosce diverse cause. Una percentuale variabile dal 5 al 15% degli **infarti miocardici** acuti può complicarsi con un BAV di III grado. Nell'IMA inferiore il blocco completo è di solito preceduto da BAV di I grado o II grado, la sede del blocco è a livello del nodo AV ed è in genere transitorio. Nell'IMA anteriore il blocco completo si verifica a seguito di danno esteso del ventricolo di sinistra, ed anche in questo caso viene in genere preceduto da BAV di II grado o blocchi bifascicolari. La **tossicità da digitale** è una delle cause più frequenti di BAV di III grado reversibile. L'**iperpotassiemia** severa può provocare un BAV di III grado, anche se in genere il decesso si verifica prima a causa di tachiaritmie ventricolari. I processi infiammatori del cuore (**miocarditi ed endocarditi**) possono essere causa di impedimento della conduzione cardiaca a causa dell'edema dei tessuti personali atrioventricolari. Altre cause più rare da tenere in considerazione sono le **miocardiopatie infiltrati (amiloidosi e sarcoidosi)**, la **contusione miocardica**, la **febbre reumatica**, la **valvulopatia aortica severa**, **malattie degenerative del sistema di conduzione (malattia di Lev-Lenegre)**, la **Borreliosi di Lyme**.



## Arresto sinusale

Il nodo seno-atriale smette di mandare impulsi agli atri determinando un periodo di asistolia. Il successivo ciclo cardiaco inizia con un normale impulso dal nodo seno-atriale o con un impulso dal nodo AV (può essere presente retroconduzione atriale) o dalle vie di conduzione ventricolari. Se la pausa è prolungata può comparire un battito di scappamento. Può essere presente in soggetti con cuore normale. Si può verificare in presenza di aumentato tono vagale, miocardite, infarto miocardico e tossicità digitalica.



## Bradycardia sinusale

È caratterizzata dalla riduzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 50 battiti/minuto per l'adulto. Gli impulsi originano tutti dal nodo del seno con bassa frequenza. Gli assi elettrici, la durata del QRS, la morfologia dell'onda P, il PQ e QT sono normali. È data in genere da **ipertono vagale**, può essere dovuta a numerose patologie cardiovascolari e non cardiovascolari (da non dimenticare le cause iatrogene) e non sempre ha significato patologico.

## Blocchi seno atriali

Vi è un rallentamento o un blocco della conduzione degli impulsi simulassi all'atrio. Se ne distinguono tre gradi.

Nel *BSA di I grado* la conduzione degli impulsi all'atrio è solo ritardata e non è possibile far diagnosi all'ECG di superficie.

Il *blocco sensoriale di II grado* è a sua volta suddiviso in:

Nel *BSA di II grado tipo I (Mobitz I)* in cui vi è un progressivo accorciamento degli intervalli PP fino a che si verifica una pausa sinusale inferiore al doppio del ciclo di base.

È caratterizzato da:

- morfologia ed asse dell'onda P compatibile con origine dal nodo del seno
- accorciamento del PP che termina con una pausa
- PR costante
- pausa PP minore del doppio dell'intervallo PP normale

Nel *BSA di II grado tipo II (Mobitz II)* vi sono pause sinusali multiple rispetto agli intervalli PP. È caratterizzato da intervallo PP costante seguito da pausa multipla dell'intervallo PP normale

*BSA III grado*

Mancata conduzione senoatriale, in pratica non può essere distinto dall'arresto sinusale completo. Solo l'emergenza di un battito da scappamento sopraventricolare o ventricolare evita l'asistolia.

Possono essere presenti nei soggetti sani con tono vagale aumentato, ma anche essere dovuti a cardiopatie sottostanti e verificarsi in caso di infarto miocardico inferiore e tossicità digitalica.

La gestione clinica della bradicardia si basa innanzi tutto sulla differenziazione tra bradicardia sintomatica ed asintomatica. Nella valutazione iniziale infatti bisogna valutare se la bassa frequenza cardiaca sia emodinamicamente significativa e sia quindi la causa alla base del quadro clinico di presentazione. Si rende necessario un trattamento della bradicardia solo quando questa sia la causa che origina i segni od i sintomi clinici.

I segni clinici che possono essere causati dalla bradicardia includono:

- stato mentale alterato acutamente;
- dolore toracico ischemico;
- scompenso cardiaco congestizio;
- ipotensione;
- segni di shock (che persistono nonostante una adeguata via aerea sia garantita e respiro appropriato).

Il primo passo nella gestione della bradicardia è dato dalla identificazione di possibili cause scatenanti e dal loro trattamento. Innanzi tutto deve essere quindi garantita la pervietà delle vie aeree ed una adeguata ventilazione. Se un'adeguata ossigenazione non permette un miglioramento della frequenza od una regressione dei sintomi, è indicato l'inizio di una terapia farmacologica mirata.

Se la bradicardia genera uno o più dei segni e sintomi clinici, il trattamento farmacologico di prima linea è dato dalla somministrazione di **atropina** (classe IIa, LOE B). Il nodo seno-atriale ed atrioventricolare sono innervati dal nervo vago, la cui azione di rallentamento del ritmo cardiaco e della conduzione è mediata dal rilascio di acetilcolina. L'atropina agisce bloccando l'effetto della acetilcolina rilasciata dal nervo vago, per cui le aree di miocardio non innervate dal nervo vago possono perciò non essere responsive alla somministrazione della atropina. L'atropina è la terapia di prima linea per la bradicardia acuta sintomatica e nei blocchi AV di secondo grado tipo I sec. Wenckebach (in cui l'attività vagale è un fattore scatenante) in cui la atropina può essere in grado di diminuire il grado del blocco. Non bisogna fare affidamento nella atropina nei blocchi AV di secondo grado tipo 2 e nei blocchi di terzo grado con QRS largo, quando la sede del blocco è verosimilmente localizzata nel tessuto non nodale (come nella branca di His o più distalmente nel tessuto di conduzione). In questi casi verosimilmente non vi è risposta alla atropina e la terapia di preferenza è il posizionamento di un pacing transcutaneo o la somministrazione di agenti  $\beta$ -adrenergici.

In assenza di cause reversibili di bradicardia, l'atropina rimane la terapia di prima linea per la bradicardia acuta sintomatica, e deve essere considerata una misura temporanea quando si attende il posizionamento di un pacemaker transcutaneo o transvenoso. A livello di dosaggi, è stato dimostrato che la somministrazione di atropina 0,5 mg ev in bolo, ripetuta ogni 3-5 minuti fino ad un totale di 1,5 mg è efficace nell'aumentare la frequenza cardiaca e nel far regredire i sintomi clinici. Le linee guida AHA ACLS 2010 indicano come dosaggio massimale 3 mg (ottenuto con somministrazione di boli ripetuti di 0,5 mg). Deve essere ricordato che dosaggi inferiori agli 0,5 mg di atropina possono generare un rallentamento paradossale della frequenza cardiaca, e che perciò il dosaggio minimo indicato è di 0,5 mg.

L'atropina deve essere usata con cautela in presenza di ischemia coronarica acuta o in corso di infarto del miocardio poiché l'effetto tachicardizzante può peggiorare l'ischemia o aumentare l'area infartuata.

In caso di mancata risposta alla somministrazione di atropina in corso di bradicardia sintomatica, deve essere iniziato il **pacing transcutaneo**. Questa procedura non richiede particolari competenze invasive, e può essere eseguita dalla maggior parte del personale sanitario dopo un breve addestramento. Il pacing transcutaneo si ottiene mediante la stimolazione elettrica del cuore con la somministrazione di un impulso elettrico con due elettrodi applicati sul torace, solitamente in sede toracica anteriore e posteriore. La frequenza cardiaca target deve essere identificata come la minore sufficiente a garantire una regressione dei sintomi (solitamente attorno ai 60-70 battiti al minuto). Poiché la procedura può essere dolorosa, qualora vi sia scarsa tolleranza del paziente deve essere considerata la somministrazione di farmaci analgesici o sedativi, con particolare attenzione però al potenziale effetto cardiologico dei farmaci utilizzati. Proprio alla luce della scarsa tolleranza alla procedura da parte dei pazienti, questa deve comunque sempre essere considerata una terapia ponte in attesa del posizionamento di un pacing transvenoso.

Da rimarcare la controindicazione al pacing nel Pz ipotermico per l'alto rischio di indurre FV e per la difficoltà di trattamento di tale aritmia nell'ipotermia.

I più recenti defibrillatori in commercio possono essere utilizzati per il pacing transtoracico, ed hanno solitamente delle funzioni di base comuni a tutti:

- modalità di lavoro: a frequenza prefissata oppure a richiesta quando la frequenza cardiaca del paziente scende al di sotto di una soglia stabilita;
- frequenza cardiaca: con possibilità di scegliere una frequenza solitamente tra 30 e 180 impulsi al minuto;
- energia erogata: con possibilità di scegliere una potenza tra 0 e 200 mAmpere;
- durata dell'impulso elettrico: variabile tra 20 e 40 msec (solitamente setting modificabile solo dal produttore su richiesta del cliente);
- pulizia degli artefatti sul monitor. Questa funzione consente di eliminare dal monitor gli ampi spike indotti dal pacemaker in modo da non coprire la attività elettrica cardiaca sottostante. Questa funzione riveste una importanza cruciale, in quanto l'attività elettrica cardiaca deve essere sempre monitorizzata attentamente in corso di pacing, per il rischio di induzione di aritmie anche maligne a causa degli impulsi elettrici erogati.

Dopo il posizionamento del pacing, devono essere valutate attentamente la presenza di cattura elettrica e la generazione di una efficace funzione meccanica cardiaca: infatti il pacing può fallire sia nel generare un impulso elettrico cardiaco (assenza di cattura elettrica) sia nel generare una efficace contrattilità cardiaca (assenza di cattura meccanica); per tale motivo la perfusione periferica e la pressione sistolica devono essere monitorizzate costantemente.

Anche se non è considerata la terapia di prima linea per la bradicardia sintomatica, la somministrazione di farmaci **β-adrenergici** è un'alternativa farmacologica quando non vi è risposta alla atropina o la risposta è inadeguata, od ancora può essere considerata come terapia provvisoria in attesa del posizionamento di un pacemaker. In alcune circostanze particolari, come nel caso di bradicardia a intossicazione da β-bloccanti o di calcio-antagonisti, la somministrazione di β-adrenergici è particolarmente indicata come antidoto. ma questi principi hanno anche effetti indesiderati come ipotensione (la dobutamina) e la insorgenza di aritmie ventricolari (la adrenalina). L'**adrenalina** è somministrata a dosaggi da 2 a 10 mcg al minuto in infusione continua, e deve essere titolata sulla base della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ottenute. La **dopamina** può essere utilizzata in pazienti con bradicardia sintomatica soprattutto se associata ad ipotensione (classe IIb, LOE B). Il dosaggio, di 2-10 mcg/kg al minuto in infusione continua IV, deve essere titolato sulla base della risposta clinica ottenuta. Bisogna sempre ricordare che la dopamina somministrata a basso dosaggio induce una vasodilatazione splancnica con conseguente ipotensione, e quindi se è somministrata a dosaggi ridotti deve essere sempre associata ad un adeguato riempimento volemico. Deve essere inoltre ricordato che l'**isoproterenolo** e la **dobutamina** hanno un effetto β1-agonista, con conseguente vasodilatazione associata all'incremento del ritmo cardiaco, più spiccata per l'isoproterenolo che per la dobutamina.

Se le terapie farmacologiche intraprese od il pacing transcutaneo devono essere continuate per mantenere una adeguata frequenza o perfusione, il paziente deve essere sottoposto al posizionamento in urgenza di un **pacing transvenoso** (classe IIa, LOE C). per il posizionamento del pacing transvenoso è necessaria una specifica competenza, che può anche essere acquisita mediante simulazione ad alta fedeltà.

## Bibliografia

1. Brady WJ, Swart G et al. "the efficacy of atropine in the treatment of hemodynamically unstable bradycardia and atrioventricular block: prehospital and emergency department considerations". *Resuscitation*. 1999;41:47-55.
2. Neumar RW, Otto CW et al. "Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S729-S767.
3. Dauchot P, Gravenstein JS. "Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups". *Clin Pharmacol Ther*. 1971;12:274-280.
4. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. "Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular blockin" *JAMA*, vol. 301, n° 24, 2009.
5. JH O'Keefe, SC Hammill, M Freed. "The Complete Guide to ECGs Physicians's" Press 1997.

## Confronto tra lettura automatica dell'intervallo QT all'ECG di superficie e la lettura manuale eseguita da sei cardiologi di diversi ospedali torinesi

Demarie D.\*, Richiardi E.°, Ferro S.\*, Giammaria M.\*, Favro E.+, Gabbarini F.^, Stralla U.′

\*Ospedale Maria Vittoria Torino – Dipartimento di Cardiologia

° Ospedale Gradenigo – Dipartimento di Cardiologia

+ Ospedale degli infermi Rivoli – Dipartimento di Cardiologia

^ Ospedale Regina Margherita Torino – Dipartimento di Cardiologia Pediatrica

′ Ospedale Maria Vittoria Torino- Dipartimento di Emergenza e Accettazione

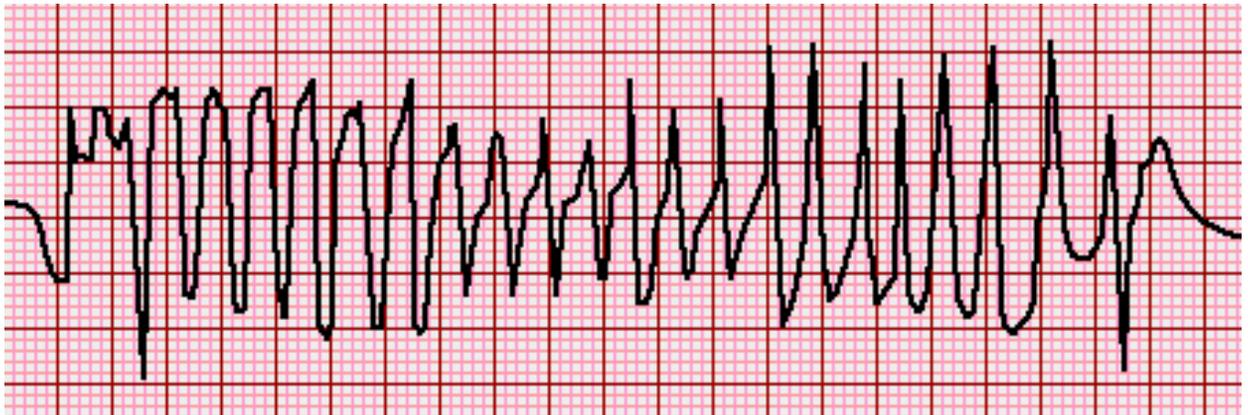
**Keywords:** Intervallo QT, lettura manuale dell'intervallo QT, lettura automatica dell'intervallo QT

### Introduzione

Alcuni farmaci non antiaritmici hanno un indesiderabile effetto sul prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG di superficie. La sindrome da QT lungo acquisita dovuta al blocco della corrente I<sub>Kr</sub> è un raro effetto collaterale che però richiede uno stretto monitoraggio tra beneficio e rischio questi farmaci. (1).

Per tale motivo i pazienti che assumono farmaci potenzialmente prolunganti l'intervallo QT devono essere educati all'uso dei farmaci e a riconoscere gli eventuali effetti aritmici, e sia i pazienti che i medici devono essere in grado di consultare gli elenchi dei farmaci in questione sugli appositi siti. (2)

La lunghezza dell'intervallo QT rappresenta la durata della depolarizzazione ventricolare e della seguente ripolarizzazione ed è misurata dall'inizio dell'onda q alla fine dell'onda T. Un ritardo nella ripolarizzazione crea un terreno favorevole allo sviluppo di aritmie ventricolari quali la torsione di punta.(3)



**Figura 1.** Striscia di monito di torsione di punta.

Esiste una relazione inversa tra la frequenza cardiaca e l'intervallo QT, per tale motivo, vengono comunemente utilizzate delle formule per tale correzione (4).

- Bazett QTc =  $QT/\sqrt{RR}$
- Fredericia QTc =  $QT/RR^{1/3}$
- Framingham QTc =  $QT + 0,154 (1-RR)$
- Hodges QTc =  $QT + 1,75 (Fc - 60)$

**Tabella 1.** Formule per il calcolo del QT corretto: L'intervallo QT assoluto deve essere corretto per la frequenza cardiaca per ottenere il valore del QT corretto.

Nella formula di Bazett il QT corretto è ottenuto correggendo il QT assoluto per la frequenza l'intervallo R-R è misurato in millisecondi tra l'insorgenza di un complesso QRS e l'altro (5).

In quella di Fredericia viene invece utilizzata la radice cubica (6).

Ci sono diversi altri metodi, ma l'approccio basato sulla regressione è il più accurato (7). La misurazione dell'intervallo QT eseguita dagli attuali elettrocardiografi in commercio è affidabile, tuttavia le recenti linee guida ICH E 14 (8) per la valutazione dell'intervallo QT nei pazienti che assumono farmaci non antiaritmici prolunganti il QT approvano solo la misurazione manuale.

Questo è verosimilmente dovuto alla mancanza di precisione dei metodi automatici utilizzati in passato.

Inoltre è noto che vi è una variabilità nella lettura del QT tra cardiologi fino a 20 msec (9).

Scopo di questo lavoro è valutare se la misurazione automatica dell'ECG e quella manuale eseguita dal cardiologo sono sovrapponibili.

## Materiali e metodi

Sono stati valutati gli elettrocardiogrammi consecutivi eseguiti in pronto soccorso per svariate indicazioni nel mese di marzo 2014.

Il numero totale degli ECG è 537.

Gli elettrocardiogrammi sono stati suddivisi in 6 gruppi e la misurazione manuale è stata eseguita da 6 cardiologi esperti nella lettura del QT. Nessuno dei cardiologi conosceva al momento della lettura, il valore dell'intervallo QT automatico.

Tutti i cardiologi hanno utilizzato nella lettura manuale la formula di Bazett e la misurazione del QT è stata eseguita convenzionalmente nelle derivazioni D2 e V4 V5, se l'onda T non era valutabile in qualsiasi derivazione in cui era ben visibile.

Nel caso in cui il paziente fosse in fibrillazione atriale è stata fatta la media su almeno 10 cicli.

Sono stati esclusi i pazienti portatori di pace maker.

Nei pazienti portatori di blocco di branca sinistra è stato calcolato il JT anziché il QT.

Tutti gli elettrocardiografi erano Philips.

I dati sono stati riportati su un foglio di Excel e il report automatico è stato confrontato con la lettura automatica utilizzando il test di Student per correlazioni appaiate e bivariate.

## Risultati

Il test di Student non è statisticamente significativo ( $p=0,874$ ) così tra le due misurazioni non ci sono differenze statisticamente significative.

**Tabella 2.** Test di Student per campioni appaiati:  $p=0,874$ . Tra le 2 serie non vi sono differenze statisticamente significative.

L'indice di correlazione è 0,362.

Test per campioni appaiati				
		t	df	Sig. (2-code)
Coppia 1	QT Cardiologo QT Elettrocardiografo	-,153	536	,874

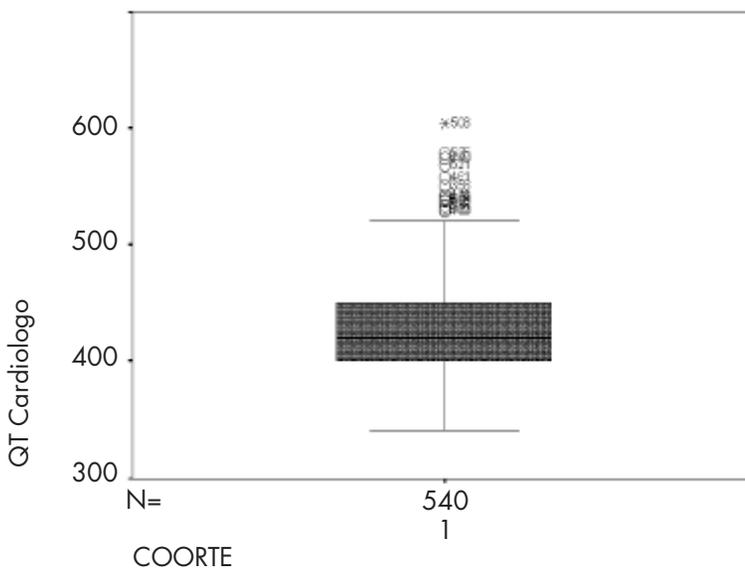
**Tabella 3.** indici di correlazione: la correlazione è statisticamente significativa al livello 0.01 (2 code). In dettaglio l'analisi mostra che le misurazioni sono ampiamente distribuite, mentre le valutazioni del cardiologo erano meno disperse

Correlazioni			
Statistiche descrittive			
	Media	Deviazione std.	N
QT Cardiologo	425,64	39,28	540
QT Elettrocardiografo	426,21	37,84	548

Correlazioni			
		QT Cardiologo	QT Elettrocardiografo
QT Cardiologo	Correlazioni di Pearson	1.000	,362**
	Sig. (2-code)	-	,000
	N	540	537
QT Elettrocardiografo	Correlazioni di Pearson	,362**	1.000
	Sig. (2-code)	,000	-
	N	537	548

\*\* La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code)

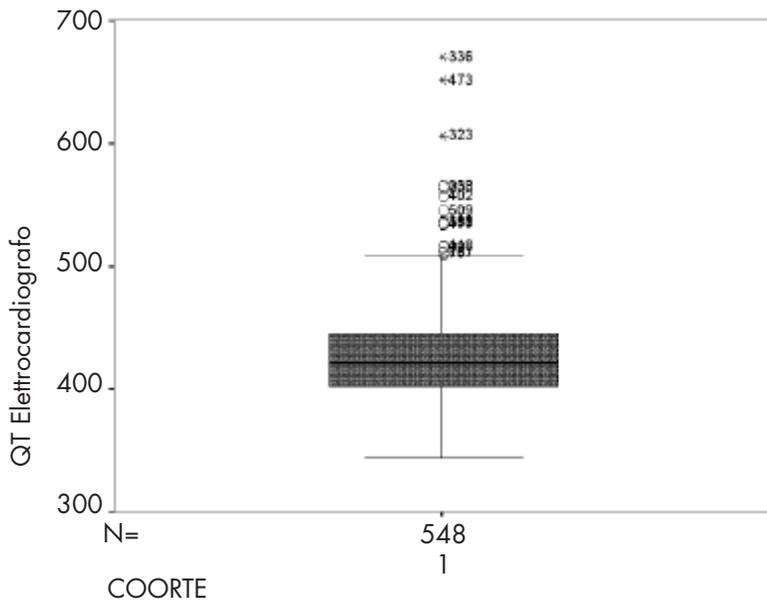


**Figura 2.** Distribuzione delle misure dell'intervallo QT: a) distribuzione delle misure calcolate in modo manuale con minor dispersione delle misure. b) in modo automatico con maggiore dispersione

**Figura 2a.** Distribuzione dell'intervallo QT eseguita dal cardiologo con minor.

**Figura 2b.** Distribuzione dell'intervallo QT eseguita dall'elettrocardiografo.

Maggiori, sebbene non significative differenze sono state osservate nei pazienti con fibrillazione atriale, e blocco di branca.



## Discussione

Il prolungamento della ripolarizzazione ventricolare mostrato dall'allungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie aumenta la suscettibilità ad aritmie potenzialmente pericolose per la vita. Anche un minimo prolungamento dell'intervallo QT ci suggerisce un'alterata ripolarizzazione (1,4). Va da se che l'accurata misurazione dell'intervallo QT è molto importante per la sicurezza clinica dei farmaci.

Purtroppo però, la lettura manuale del QT anche da parte di esperti spesso non è riproducibile e può essere imprecisa, sono state segnalate differenze tra operatori fino a 28 msec (9). La lettura automatica del QT ha dimostrato di essere affidabile e riproducibile (10). La lettura automatica è iniziata negli anni 60. Il focus dell'analisi ECG consiste nel linguaggio ECL(ECG criteria language). Questo linguaggio permette di esprimere l'analisi dell'ECG in modo comprensibile sia al cardiologo che al computer. (11) Noi abbiamo usato elettrocardiografi Philips. L'algoritmo Philips per le 12 derivazioni è in grado di analizzare ampiezza durata e morfologia dell'ECG e il ritmo correlato. L'algoritmo utilizza dei marcatori come età e sesso per definire i limiti di normalità della frequenza cardiaca e del voltaggio e fare diagnosi di tachicardia, bradicardia estensione dell'intervallo QT, ipertrofia ventricolare sinistra ed infarto miocardico. La misura dell'intervallo QT è corretta per la frequenza cardiaca.

Ciò permette al medico non cardiologo di conoscere l'intervallo QT senza la refertazione del cardiologo, accelerando le decisioni farmacologiche. L'urgentista può trattare le aritmie acute dovute al prolungamento dell'intervallo QT, lo psichiatra può decidere se iniziare continuare o interrompere una terapia antipsicotica. L'anestesista può monitorizzare il QT durante l'intervento e il cardiologo può essere più rassicurato sulla lettura automatica. Le maggiori difficoltà al momento sono nei pazienti in fibrillazione atriale/flutter o con blocco di branca o portatori di pace maker. In questi casi è importante verificare l'intervallo QT manualmente che rimane la misurazione gold standard. Nella nostra casistica la differenza tra le due letture non è significastiva anche se maggiori ma non significative sono le differenze in caso di fibrillazione atriale e blocco di branca, dove appunto è meglio che il valore sia ricontrrollato dal cardiologo.

In conclusione l'interpretazione computerizzata non può sostituirsi al cardiologo, ma deve essere utilizzata in combinazione con le informazioni cliniche del paziente e dei risultati clinici e di tutte le altre informazioni eventualmente disponibili.

## Bibliografia

1. Drug-induced QT Interval Prolongation. Mechanisms and Clinical Management. Senthil Nachimuthu, MD, Manish D. Assar, MD, Jeffrey M. Schussler, MD. Ther Adv in Drug Safe. 2012;3(5):241-253.
2. Acquired, Drug-Induced Long QT Syndrome SADS foundation. [www.sads.org](http://www.sads.org)

3. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk Andrew J. Sauer, MD; Christopher Newton-Cheh, MD, *Circulation*. 2012; 125: 1684-169.
4. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Kothari S. (2010). "Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development". *Br J Pharmacol*. 159 (1): 34-48.
5. Bazett HC. (1920). "An analysis of the time-relations of electrocardiograms". *Heart* (7): 353-370.
6. Fridericia LS (1920). "The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease". *Acta Medica Scandinavica* (53): 469-486.
7. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D (1992). "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)". *Am J Cardiol* 70 (7): 797-801.
8. ICH. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
9. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br. Heart J*. 1994;71:386-390.
10. Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion *Am J Cardiol*. 1998 Feb 15;81(4):471-7.
11. Algoritmo Philips per le 12 derivazioni - Guida Medica. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk. Andrew J. Sauer, MD; Christopher Newton-Cheh, MD, *Circulation*. 2012; 125: 1684-169.

## Linee guida di indirizzo nella gestione dell'addome acuto e dell'occlusione intestinale

**Massimo Monti**

*Prof. a contratto Doc. di Psicologia d'Emergenza, Università Bologna*

### Abstract

Per addome acuto in medicina si intende un quadro clinico causato da dolore caratterizzato dall'acuzia di intensità e dal repentino instaurarsi, è un dolore che perdura da meno di 48 ore. Vi sono diverse condizioni che possono provocare questo quadro sindromico. Le principali cause di dolore addominale acuto che necessitano di un trattamento urgente sono: appendicite acuta, AAA, perforazione di un organo cavo, ostruzione intestinale con o senza strangolamento, ischemia intestinale, colecistite e colangite acuta, rottura di gravidanza ectopica, rottura di milza e patologia extra-addominale. Si stima che il dolore addominale rappresenti il 5-10% di tutti gli accessi in DEA. Può andare incontro a risoluzione spontanea o, nei casi di pertinenza internistica, dopo terapia farmacologica, ma il più delle volte richiede un trattamento chirurgico tempestivo e pertanto costituisce una delle cause più frequenti di ricovero nei reparti di chirurgia d'urgenza. Le maggiori difficoltà nell'approccio a tale condizione nascono dall'alto numero di possibili diagnosi differenziali e la diagnosi differenziale non sempre è semplice e gli ostacoli sono rappresentati proprio dagli organi addominali che, al contrario di altre parti anatomiche, sono scarsamente innervati, per cui i pazienti non sanno definire con sufficiente precisione la localizzazione del dolore. Questa Review, costruita attingendo risorse, clinica, processi decisionali ed iter diagnostico-terapeutici costituiscono un modello comportamentale per gli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione dell'addome acuto. Il lavoro è stato articolato nella maniera più lineare possibile, allo scopo di rendere efficiente ed efficace la fase iniziale della impostazione diagnostica e, di conseguenza, dell'intero processo gestionale del paziente con addome acuto. Da questa review emerge inoltre che operare in sinergia e multidisciplinarietà, possa assicurare a chi ne ha estremo bisogno, non solo i livelli assistenziali garantiti, ma le migliori prestazioni clinico-diagnostico-terapeutiche.

### Background

L'addome acuto può essere dovuto ad un grave ed improvviso dolore addominale di eziologia non chiara che abbia una durata inferiore alle 24 ore. (1) Il dolore addominale acuto è una delle cause e/o sintomi che spingono i pazienti a recarsi in PS o al DEA e si stima che negli USA i pazienti registrati nelle Strutture di Emergenza per dolore addominale sono circa 8 milioni /anno, pari al 5-10% di tutte le richieste di visita. (1) Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti anziani (> 65 anni di età) e ai pazienti immunocompromessi in quanto hanno un rischio di mortalità 6-8 volte maggiore, soprattutto se la diagnosi corretta viene ritardata (2). Il ritardo della diagnosi spesso avviene perché in tali pazienti possiamo osservare presentazioni atipiche che possono innescare errori nella diagnostica differenziale o sminuire la gravità della patologia. (2)

Le cause comuni di dolore addominale sono elencate nella Tab. 1 (3). Il dolore è il sintomo principale nelle seguenti emergenze chirurgiche: la cisti ovarica tesa, la gravidanza ectopica, l'ostruzione intestinale, l'appendicite,

**Tab. 1.** Condizioni patologiche in relazione alle regioni addominali

Regione epigastrica	Regione periombelicale	Regione ipogastrica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrite</li> <li>• ulcera peptica</li> <li>• pancreatite</li> <li>• colecistite</li> <li>• trombosi/ischemia mesenterica</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• ischemia miocardica</li> <li>• pericardite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• appendicite (in fase precoce)</li> <li>• enterocolite</li> <li>• ischemia/trombosi mesenterica</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• malattia infiammatoria croniche intestinale</li> <li>• rottura di aneurisma aortico addominale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• appendicite</li> <li>• enterocolite/diverticolite</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• malattia infiammatoria cronica intestinale</li> <li>• ernia</li> <li>• gravidanza ectopica</li> <li>• salpingite/rottura di cisti ovarica</li> <li>• torsione ovarica</li> <li>• cistite</li> </ul>

la peritonite generalizzata da cause sconosciute, l'ulcera peptica perforata, la perforazione di diverticoli, la fissurazione di un aneurisma addominale e la trombosi o l'embolia mesenterica.

Il dolore addominale può avere una componente parietale e/o una componente viscerale. Il dolore viscerale, mediato dalle fibre nervose C, viene avvertito come sordo, crampiforme, urente, difficilmente localizzabile. Inoltre ha una maggiore variabilità e durata rispetto al dolore somatico e generalmente è localizzato in epigastrio, in regione periombelicale o in ipogastrio. Si verifica quando gli organi viscerali nell'addome trasmettono gli stimoli afferenti sensitivi ad entrambe le parti del midollo spinale. Il dolore viscerale è scarsamente localizzato è scarsamente localizzato in quanto vi è un ridotto numero di terminazioni nervose negli organi viscerali e l'innervazione dei visceri è multisegmentale. Il dolore parietale è convogliato dalle fibre A-d che sono rappresentante soprattutto nella cute e nei tessuti muscolari. Gli stimoli provenienti da questi nervi sono percepiti come puntori, repentini e ben localizzati, molto simili al dolore post-traumatico acuto. Il dolore parietale inoltre è esacerbato dal movimento o dalla vibrazione. Il dolore parietale dovuto a infiammazione è generalmente più intenso e localizzato del dolore viscerale. Per esempio il dolore nell'appendicite acuta è inizialmente localizzato nella regione periombelicale e di tipo viscerale, poi diventa dolore localizzato somatico e parietale nel punto di McBurney a causa dell'estensione del processo infiammatorio al peritoneo parietale. Il dolore riferito è il dolore avvertito in una sede diversa da quella dell'organo coinvolto. Si verifica in caso di convergenza dei neuroni afferenti viscerali con i neuroni afferenti parietali da differenti regioni anatomiche su neuroni di secondo ordine nel midollo spinale, nello stesso segmento spinale. Ad esempio in caso di rottura di milza o di ematoma subfrenico il dolore può essere percepito alla spalla sinistra (segno di Kehr) (Tab. 2) (4).

**Tab. 2.** Differenze principali del dolore di origine viscerale e parietale

Dolore Viscerale	Dolore Parietale
A Volte Non Riferito Come "Dolore"	Ben Percepito Come Dolore
Sordo	Acuto
Intermittente	Continuo
Poco Localizzato (Linea Mediana)	Ben Localizzato
Stato Di Agitazione	Immobilità
Sintomi Di Accompagnamento (Nausea/Vomito, Pallore, Sudorazione)	Dolore Isolato

La terapia per il dolore addominale severo può procedere contemporaneamente alla diagnosi.(5) La causa viene di solito stabilita attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo, che sono di primaria importanza e da alcuni esami di laboratorio.

**Anamnesi:** in molti casi, l'anamnesi è sufficiente per una diagnosi appropriata. Deve essere dettagliata e alcune domande importanti devono sempre essere poste al paziente. L'approccio iniziale deve prevedere alcune domande anamnestiche che devono essere poste dal medico d'urgenza al paziente come fondamentale aiuto nella diagnosi differenziale. L'anamnesi dei sintomi precedenti può aiutare nel localizzare la sede del problema attuale. I precedenti sintomi di malattia ulcerosa, reflusso gastroesofageo, coliche biliare o malattia diverticolare sono di notevole per stabilire la diagnosi. L'anamnesi farmacologica deve includere i dettagli sull'assunzione dei farmaci o se è presente diagnosi di tossicodipendenza. Alcuni farmaci (p. es., le compresse di potassio) sono molto irritanti per l'intestino e possono causare una perforazione e una peritonite. Il prednisone e i farmaci immunosoppressivi possono aumentare le possibilità di perforazione di alcuni tratti dell'apparato Gastrointestinale con poco dolore o una minima leucocitosi. Gli anticoagulanti possono aumentare le possibilità di sanguinamento. Importante conoscere anche l'anamnesi familiare. (6)

**Esame obiettivo:** l'esame obiettivo generale non deve essere trascurato. Lo shock, il pallore, la sudorazione o lo svenimento possono accompagnare il dolore addominale e indicano la gravità dell'evento patologico. La PA, il polso, lo stato di coscienza e il grado dello shock devono essere valutati nei casi gravi. L'addome è, comunque, la parte più importante della valutazione clinica. La presenza di una peristalsi valida con un ritmo normale suggerisce una malattia non chirurgica (p. es., una gastroenterite). Una peristalsi o dei borborigmi accentuati subentranti suggeriscono un'ostruzione intestinale. La presenza di un intenso dolore in un addome senza peristalsi,

impone un'immediata esplorazione chirurgica. Sono importanti la presenza di una contrattura e di un dolore alla decompressione durante la palpazione dell'addome, il grado della distensione e la presenza di masse palpabili. La presenza di una cicatrice chirurgica suggerisce possibili aderenze intestinali e un quadro di ostruzione, mentre porte muscolari anormali possono essere la sede di ernie esterne. L'esplorazione rettale e vaginale sono indispensabili. Il sanguinamento nei tessuti sottocutanei (p. es., l'emorragia retroperitoneale da pancreatite emorragica) può essere sospettato dalla presenza di un'alterazione cromica bluastro o di una franca ecchimosi a livello degli angoli costovertebrali (segno di Grey Turner) o intorno all'ombelico (segno di Cullen) (6).

**Tab. 3.** Localizzazione e cause del dolore riferito extraddominale

<b>Spalla destra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fegato</li> <li>• Vie biliari</li> <li>• Emidiaframma destro</li> </ul>
<b>Spalla sinistra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuore</li> <li>• Coda del pancreas</li> <li>• Milza</li> <li>• Emidiaframma sinistro</li> </ul>
<b>Scroto e testicoli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uretere</li> </ul>

La localizzazione del dolore è importante per considerare le varie condizioni patologiche che tendono a svilupparsi in specifici quadranti o regioni dell'addome (vedi Tabella 4). È importante comunque sottolineare che la diagnosi differenziale non deve mai essere ristretta al quadrante interessato dal dolore. (7)

**Tab. 4.** Condizioni patologiche in relazione ai quadranti addominali

<p><b>Quadrante superiore destro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• colecistite</li> <li>• colica biliare</li> <li>• colangite</li> <li>• epatite</li> <li>• ascesso epatico</li> <li>• pancreatite</li> <li>• ulcera peptica</li> <li>• appendicite (in gravidanza)</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• malattia infiammatoria cronica intestinale</li> <li>• polmonite</li> </ul>	<p><b>Quadrante superiore sinistro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrite</li> <li>• ulcera peptica</li> <li>• pancreatite</li> <li>• splenomegalia</li> <li>• rottura splenica</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• malattia infiammatoria cronica intestinale</li> <li>• diverticolite (flessura splenica)</li> <li>• polmonite</li> <li>• ischemia miocardica</li> <li>• pericardite</li> </ul>
<p><b>Quadrante inferiore destro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• appendicite</li> <li>• malattia infiammatoria cronica intestinale</li> <li>• diverticolite (ceco, Meckel)</li> <li>• adenite mesenterica</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• ernia</li> <li>• gravidanza ectopica</li> <li>• salpingite</li> <li>• torsione ovarica</li> <li>• rottura di cisti ovarica</li> <li>• Mittelschmerz (dolore ovulatorio)</li> <li>• nefrolitiasi</li> <li>• pielonefrite</li> </ul>	<p><b>Quadrante inferiore sinistro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diverticolite</li> <li>• appendicite</li> <li>• occlusione intestinale</li> <li>• malattie infiammatorie croniche intestinali</li> <li>• colite ischemica</li> <li>• ernia</li> <li>• gravidanza ectopica</li> <li>• salpingite</li> <li>• torsione ovarica</li> <li>• rottura di cisti ovarica</li> <li>• Mittelschmerz (dolore ovulatorio)</li> <li>• nefrolitiasi</li> <li>• pielonefrite</li> </ul>

Nella diagnosi differenziale occorre individuare le cause di pseudo-addome acuto, ovvero legate a patologie internistiche che possono simulare il quadro sintomatologico di un addome acuto chirurgico (8)

- patologie extraddominali (pleuropolmonite, infarto miocardico, infarto polmonare, aneurisma dissecante)
- patologie internistiche addominali (distensione acuta della glissoniana, enterocolite, patologie urologiche)
- endocrinopatie (chetoacidosi diabetica, insufficienza surrenalica acuta, ipertiroidismo)
- patologie neurologiche (herpes zoster, tabe dorsale)
- intossicazioni
- malattie ematologiche (crisi emolitiche, anemia falciforme)
- collagenopatie (porpora di Schonlein-Henoch, LES, poliarterite nodosa)
- porfiria acuta intermittente

## Esame obiettivo

L'esame obiettivo si deve effettuare sistematicamente su tutti i pazienti per valutare ipotesi specifiche, formulate durante l'anamnesi. Esso deve iniziare con una valutazione sistemica del paziente, partendo dal rilevamento dei parametri vitali e seguiti dall'esame addominale, dall'esame genitale e rettale.

I parametri vitali, soprattutto nei pazienti anziani possono essere fuorvianti e l'uso di farmaci come i betabloccanti, i calcio antagonisti, le benzodiazepine, gli oppioidi o i rimedi omeopatici possono ridurre la risposta cardiaca alla malattia o alla perdita di volume.

La severità di una malattia sistemica può essere valutata attraverso il rilevamento di un aumento della frequenza respiratoria, la presenza di tachicardia, il riscontro di rialzo termico o di ipotermia, e la presenza di ipotensione arteriosa. Un attento esame dell'apparato cardiorespiratorio può rivelare segni di malattia primitiva cardiaca o aritmie di nuova insorgenza, che possono causare una malattia embolica.

L'esame obiettivo deve essere eseguito con delicatezza, con le mani calde e la palpazione deve essere il meno brusca possibile per evitare di provocare un dolore intenso; è opportuno iniziare dalle zone che non sono dolenti per avvicinarsi pian piano al quadrante maggiormente interessato.

La palpazione può far rilevare segni indicativi di interessamento peritoneale (rigidità della parete, dolore di rimbalzo, segno di Blumberg). Un segno di Murphy positivo in un paziente con dolore all'ipocondrio destro suggerisce una genesi biliare. Nel caso vi sia una peritonite il paziente evita i movimenti mentre nel caso di colica reno-ureterale tende a muoversi perché questo attenua il dolore così come un segno di Giordano positivo indirizza verso una genesi renale. (9) La misurazione della temperatura corporea è molto importante e deve essere accurata, considerando che vi può essere una variabilità tra termometro timpanico, ad infrarossi o a mercurio, e la sede della misurazione orale o rettale. Essa può essere provocata da un'infezione, un infarto, un'occlusione intestinale o un'infiammazione delle pareti intestinali. Il segno di Carnett serve a discriminare tra dolore a partenza dalla parete addominale e dolore viscerale: se il paziente disteso supino sul letto tende la muscolatura addominale alzando testa e spalle il dolore si attenua nel secondo caso, mentre rimane costante o aumenta nel primo caso. Un'appendicite viene classicamente suggerita dalla positività del segno di McBurney ma importante è anche la positività del segno dello psoas: il dolore aumenta con l'estensione passiva dell'articolazione dell'anca. Anche la rotazione interna della coscia flessa può aumentare il dolore (segno dell'adduttore).

L'esplorazione rettale può svelare la presenza di un fecaloma, di una massa, di sangue.

Alcuni segni e sintomi come uno stato diaforetico, facies pallida, stato ansioso possono essere indice di una patologia vascolare (aneurisma dell'aorta addominale dissecante, ischemia mesenterica o angina atipica). (10)

In ogni caso sia l'anamnesi che l'esame obiettivo nella maggior parte dei casi non permettono di inquadrare correttamente il paziente e di porre una diagnosi di certezza. Utile durante la prima valutazione di un paziente con dolore addominale acuto può essere l'applicazione dello score di Alvarado per valutare la probabilità di appendicite acuta, che resta tra le cause più frequenti di addome acuto. Il punteggio di Alvarado si basa sulla valutazione di 6 parametri clinici e 2 parametri di laboratorio. Il punteggio massimo totale può assommare a 10 punti (11). Un punteggio da 0 a 3 indica come improbabile un'appendicite acuta, un punteggio da 4 a 6 indica una possibile appendicite acuta e impone un ricovero in osservazione breve chirurgica, un punteggio da 7 a 10 indica come molto probabile o certa la diagnosi e comporta la decisione dell'intervento chirurgico. Tale punteggio si è rilevato particolarmente utile per evitare appendicectomie inutili.

<b>SCORE DI ALVARADO</b>	
<b>SINTOMI</b>	
Dolore migrante in fossa iliaca destra (FID)	1 punto
Anoressia	1 punto
Nausea e vomito	1 punto
<b>SEGNI</b>	
Dolore alla palpazione in fossa iliaca destra	2 punti
Segno di Blumberg positivo	1 punto
Febbre	1 punto
<b>ESAMI DI LABORATORIO</b>	
Leucocitosi	2 punti
Neutrofilia con spostamento a sinistra dello schema di Arneth	1 punto
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<b>10 punti</b>

Esiste anche un score di Alvarado modificato che al posto della neutrofilia prende in considerazione la presenza di ulteriori segni clinici (12) e che si è dimostrato altrettanto valido.

<b>SCORE DI ALVARADO MODIFICATO</b>	
<b>SINTOMI</b>	
Dolore migrante in fossa iliaca destra (FID)	1 punto
Anoressia	1 punto
Nausea e vomito	1 punto
<b>SEGNI</b>	
Dolore alla palpazione in fossa iliaca destra	2 punti
Segno di Blumberg positivo	1 punto
Febbre	1 punto
<b>ESAMI DI LABORATORIO</b>	
Leucocitosi	2 punti
Altri segni: segno di rovsing, test della tosse, dolore all'esplorazione rettale digitale	1 punto

## Diagnosi

### *Esami di laboratorio*

Vari esami di laboratorio possono essere utilizzati nella diagnosi differenziale o per confermare una diagnosi sospetta di causa di addome acuto. Un esame emocromocitometrico completo può rilevare la presenza di un processo infiammatorio o infettivo con la presenza di leucocitosi e deviazione a sinistra della formula leucocitaria. Una conta dei bianchi > 10.000/mm<sup>3</sup> ha una sensibilità del 77% e una specificità del 63% per appendicite, ma l'assenza di leucocitosi non esclude del tutto un'appendicite acuta. L'associazione di aumento dei leucociti cutoff

10000/mm<sup>3</sup>) e aumento della proteina C reattiva (cutoff 8 mg/L) risulta particolarmente utile nel confermare il sospetto (13). Tuttavia un valore normale di leucociti non esclude del tutto la possibilità di patologie gravi quali l'appendicite o la colecistite (14). L'ematocrito è un indice del volume plasmatico, alterato in caso di disidratazione o emorragia. Gli elettroliti sierici, il BUN e la creatinemia possono fornire informazioni sulle perdite di liquidi da emesi, diarrea e sequestro di liquidi nel terzo spazio, così come i livelli di acido lattico e dei gas nel sangue arterioso. Gli ultimi due test possono essere di ausilio nella diagnosi di ischemia intestinale. I test di funzionalità epatica sono di ausilio nelle situazioni in cui le patologie del tratto epatobiliare sono la causa dell'addome acuto, mentre i valori di amilase e lipase sono utili nella diagnosi di pancreatite acuta soprattutto se sono aumentati 3 volte oltre i valori normali. Bisogna tuttavia ricordare come l'amilasemia possa risultare elevata in altre condizioni addominali quali occlusione intestinale, trombosi mesenterica, rottura di gravidanza ectopica (15). L'esame delle urine deve essere ovviamente preso in considerazione in pazienti con ematuria, disuria, o dolore al fianco per determinare se i sintomi sono di origine genitourinaria. Il campione di urine può essere utile anche per lo screening delle droghe di abuso nei casi in cui tale sospetto sia fondato, per il riscontro possibile di ischemia mesenterica nei soggetti con abuso cronico di cocaina. Infine i livelli di gonadotropina corionica umana (HCG) permettono di escludere complicanze della gravidanza, in primis una gravidanza ectopica. Il test di gravidanza va eseguito in tutte le donne in età fertile, indipendentemente dalla modalità di esordio dei sintomi (16).

## Esami radiologici

Gli esami radiologici rivestono un ruolo chiave nella valutazione e nel trattamento dell'addome acuto. Radiografia diretta dell'addome, ecografia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica nucleare sono le comuni metodiche utilizzate. Comunque deve essere enfatizzato il concetto che tutti gli accertamenti radiologici, al pari degli esami di laboratorio, hanno una percentuale di falsi negativi.

Peraltro, data la grande varietà di patologie che possono causare un addome acuto, non risulta facile schematizzare un approccio standardizzato nella scelta della tecnica di imaging più adatta, che va comunque adattata al sospetto diagnostico, alla clinica e all'età del paziente, tenendo anche in considerazione l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

La localizzazione del dolore può essere considerata come un elemento utile nell'indirizzare verso l'indagine più appropriata:

- 1) se il dolore è localizzato nel quadrante superiore destro l'esame di prima scelta è l'ecografia;
- 2) se il dolore è nel quadrante inferiore destro o sinistro viene consigliata una TC con l'utilizzo di mezzo di contrasto per os o per via venosa e una ecografia pelvica o transvaginale nelle donne fertili;
- 3) se il dolore è nel quadrante superiore sinistro la scelta varia dall'esame endoscopico alla radiografia delle prime vie digerenti alla TAC;
- 4) se il dolore è sovrapubico l'esame di prima scelta è l'ecografia.

L'esame RX Diretta addome non dovrebbe mai essere eseguito in maniera acritica. Se in passato era comune pratica includere questa indagine come parte di una valutazione generale, anche in assenza di una storia clinica o un esame obiettivo appropriato, oggi tale consuetudine dovrebbe essere abbandonata poiché il suo impiego senza una corretta indicazione non ha rilevanza dal punto di vista clinico. Di fronte a un paziente con dolore addominale acuto, possiamo allora distinguere due condizioni principali per le quali sia utile eseguire un RX Diretta Addome: la ricerca di aria libera e l'identificazione di occlusione intestinale. L'aria libera (pneumoperitoneo o retro-pneumoperitoneo) è dimostrata, nel paziente collaborante, sul radiogramma in ortostasi del torace. Con il paziente che ha mantenuto la posizione eretta per almeno 10 minuti è possibile dimostrare minime quantità di aria libera, nell'ordine di 1-2 ml. È consigliato acquisire anche il radiogramma latero-laterale del torace, per dimostrare quelle piccole falde gassose subfreniche destre che, disponendosi posteriormente, sono altrimenti mascherate dall'opacità del fegato. Nei pazienti che non possono mantenere la posizione eretta, la proiezione latero laterale dell'addome in decubito laterale sinistro consente di ottenere una sensibilità dell'80%. Quando questa tecnica non sia praticabile per le condizioni del paziente o per il tempo di preparazione richiesto, come spesso accade in un Dipartimento di Emergenza, lo studio radiografico è costituito dal radiogramma antero-posteriore e dal radiogramma latero-laterale dell'addome in decubito supino. La sensibilità di queste proiezioni è nettamente inferiore alle precedenti, richiedendo una quantità di aria libera nell'ordine di 750-1000 ml per essere visibile. (17). Sebbene sia spesso utile, tuttavia la radiografia diretta dell'addome deve essere quasi sempre integrate da

**Strategie diagnostiche di imaging e opzioni di trattamento per le più comuni cause di addome acuto basate sull'età e sul sesso ( 17)**

	<b>Strategia di imaging</b>	<b>Opzioni di trattamento</b>
<b>Bambini/giovani adulti</b>		
<b>Appendicite acuta</b>	US, CT	Appendicectomia (laparoscopica o open), drenaggio percutaneo dell'ascesso
<b>Gastroenterite</b>	nessuna	Trattamento di supporto
<b>Costipazione funzionale</b>	Rx	Trattamento farmacologico o manuale
<b>Intussuscezione</b>	Rx, US, clisma opaco	Clisma opaco, riduzione operativa, resezione dell'intestino ischemico o perforato
<b>Trauma addominale</b>	FAST, DPL, CT	Laparotomia esplorativa, IR
<b>Adulti/anziani</b>		
<b>Colecistite acuta</b>	US	Colecistectomia (laparoscopica o open), colecistostomia percutanea
<b>Ostruzione intestinale</b>	Rx, CT	Trattamento di supporto, laparotomia esplorativa con resezione del tratto intestinale ischemico, adesiolisi
<b>Ulcera peptica perforata</b>	Rx, CT o Rx con contrasto idrosolubile	Chiusura della perforazione con trattamento dell' <i>Helicobacter Pylori</i> se instabilità emodinamica
<b>Diverticolite</b>	CT	Trattamento di supporto, drenaggio dell'ascesso percutaneo, resezione del tratto di intestino coinvolto
<b>Appendicite acuta</b>	US, CT	Appendicectomia (laparoscopica o open), drenaggio percutaneo dell'ascesso
<b>Pancreatite acuta</b>	US, CT	Trattamento di supporto, IR o drenaggio della pseudocisti, necrosectomia
<b>Ischemia mesenterica</b>	Angio-CT, Angio-RMN	Trattamento di supporto, IR, by-pass, trombectomia, resezione dell'intestino ischemico
<b>Donne</b>		
<b>Appendicite acuta in gravidanza</b>	US, CT, RMN	Appendicectomia (laparoscopica o open)
<b>Colecistite acuta in gravidanza</b>	US	Colecistectomia (laparoscopica o open)
<b>Gravidanza ectopica</b>	US	Salpingostomia lineare o salpingectomia (laparoscopica o open)
<b>Torsione ovarica</b>	US	Detorsione ovarica, possibile ooforectomia (laparoscopica o open)
<b>Malattia infiammatoria pelvica</b>	US, RMN, CT	Trattamento di supporto, drenaggio operativo o percutaneo dell'ascesso

US ecografia, CT tomografia computerizzata, RX radiografia diretta dell'addome, FAST focused abdominal sonography for trauma, DPL lavaggio peritoneale diagnostico, IR radiologia interventistica, RMN risonanza magnetica nucleare

altri accertamenti. I vantaggi ben noti dell'ecografia addominale includono i costi ridotti e l'assenza di radiazioni ionizzanti per i bambini e le donne in gravidanza. Inoltre è la metodica di prima scelta per le sospette patologie epatobiliari con una sensibilità dell'88% e specificità dell'80% nella diagnosi di colecistite acuta (18). Nel caso in cui si sospetti una patologia di pertinenza ginecologica o ostetrica l'ecografia pelvica e transvaginale è l'indagine di prima scelta. La tomografia computerizzata ha una sensibilità del 96% per la diagnosi della maggior parte delle cause di addome acuto, rispetto a quella della radiografia diretta dell'addome che si aggira intorno al 30% (19). La TC addominale in casi selezionati ha un significativo impatto nella diagnosi di appendicite acuta e può diminuire il tasso di appendicectomie inappropriate dal 24 al 3%(20). Altri esami indicati a seconda del sospetto clinico sono la radiografia del torace, l'elettrocardiogramma (particolarmente indicato nei pazienti con dolore addominale nei quadranti superiori), la TAC toracica (nel sospetto di embolia polmonare). In tutti i pazienti stabili di età maggiore di 50 anni con dolore addominale di causa incerta, bisogna escludere la presenza di un aneurisma dell'aorta addominale attraverso l'ecografia addominale o la TC addominale.

## Opzioni terapeutiche nell'addome acuto

Nel primo approccio al paziente con addome acuto occorre valutare se la patologia è di pertinenza chirurgica, e se l'intervento chirurgico deve essere eseguito in emergenza o in urgenza oppure può essere dilazionato. Nel paziente instabile andranno applicati tutti i principi della "resuscitation therapy" con fluidi. Gli algoritmi di trattamento sono particolarmente utili in questa decisione. In alcune situazioni un lieve ritardo nel trattamento chirurgico con una correzione dei fluidi e degli squilibri elettrolitici può essere utile ma in altre si impone un immediato intervento chirurgico (peritonite, pneumoperitoneo, ischemia intestinale e instabilità emodinamica nonostante adeguate terapie resuscitative). Le specifiche strategie di trattamento chirurgico dipendono in larga parte dall'etiologia sottostante. Nei pazienti in cui le condizioni non richiedono un trattamento chirurgico in emergenza ma l'etiologia resta indeterminata, la strategia consisterà in una laparoscopia esplorativa o in un monitoraggio intensivo dello stato emodinamico e delle condizioni cliniche (18). Resta sempre valido il principio che va trattato il paziente e non la patologia. Il medico di pronto soccorso non deve esitare a somministrare una adeguata terapia analgesica al paziente con dolore addominale acuto. Il dovere del medico è quello innanzitutto di alleviare le sofferenze del paziente. Gli analgesici, contrariamente a quanto ritenuto in passato, non mascherano la diagnosi e non interferiscono con il trattamento (19) (vedi Flow-chart del paziente con Addome Rigido).

## Occlusione intestinale

### Definizione ed etiologia

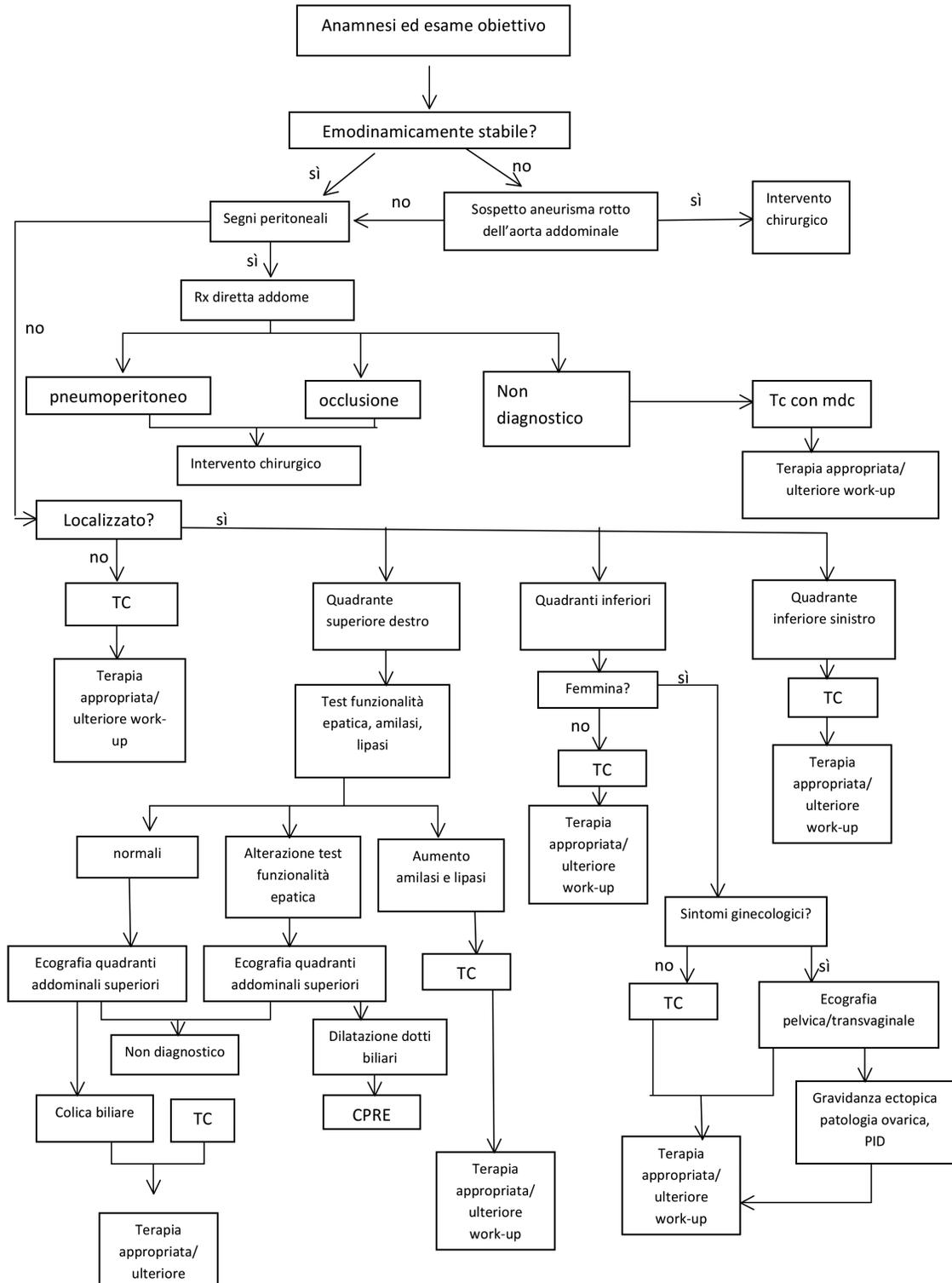
Le occlusioni intestinali vengono classicamente suddivise in occlusioni meccaniche e occlusioni neurogene o funzionali (definite ileo dinamico). Le prime sono di pertinenza chirurgica e possono essere complete quando il lume intestinale sia completamente occluso o incomplete qualora il lume sia ristretto ma con possibile passaggio di piccole quantità di aria e di fluidi. Nello strozzamento il flusso sanguigno diretto verso il segmento ostruito è compromesso e la necrosi o la gangrena sono imminenti. Il compito del medico d'urgenza è quello di distinguere le forme funzionali, spesso di trascurabile importanza clinica, dall'occlusione intestinale meccanica potenzialmente letale per il paziente (vedi schema Classificazione delle ostruzioni intestinali dell'adulto).

In sintesi, quadri di ileo dinamico (21) possono accompagnarsi a:

- Peritonite, pancreatite, megacolon tossico;
- Ileo tossico-infiammatorio;
- Ileo riflesso da traumi vertebrali, ematomi retroperitoneali, pleuropolmoniti basali
- Ileo da pseudocclusione intestinale (dismetabolismi, alterazioni idroelettrolitiche, farmaci, anestetici)

In tali situazioni il medico d'urgenza dovrà concentrarsi sulla patologia di base e considerare l'ileo paretico un epifenomeno che dovrà essere trattato con manovre conservative quali il posizionamento di un sondino nasogastrico, l'infusione di liquidi e la sonda rettale decompressiva. La sindrome di Ogilvie è una forma di ileo paralitico del grosso intestino caratterizzata da distensione addominale rapidamente progressiva e spesso non associata a dolore.(24) La distensione del colon, anche se non dovuta a cause meccaniche, può essere tale da sfociare nella perforazione, nella peritonite e nello shock. I principali fattori di rischio sono: un grave trauma chiuso, interventi ortopedici, eventi cardiologici acuti e eventi neurologici acuti, squilibri elettrolitici e metabolici acuti. (25) Questa

**Flow-chart del paziente con Addome Rigido**



## Classificazione delle ostruzioni intestinali dell'adulto (ripreso da Greenfield's Chirurgia IV edizione, Delfino editore ) (20)

### INTRALUMINALI

- Corpi estranei
- Bezoar
- Fecaloma
- Calcoli biliari
- Meconio (fibrosi cistica)
- Parassiti
- Altri (oggetti ingoiati, enteroliti)
- Intussuscezione (normalmente associata nell'adulto a neoplasie)
- Lesioni polipoidi esofitiche

### INTRAMURALI

- Congenite (rare nell'adulto)
  - Atresia, restringimenti o stenosi
  - Stenosi membranosa congenita
  - Duplicazioni intestinali
  - ivericolo di meckel
- Processi infiammatori
  - Malattia di Crohn
  - Diverticolite
  - Ischemia intestinale cronica o restringimenti post-ischemici
  - Enterite da radiazioni
  - Causati da farmaci (FANS)
- Neoplasie
  - Primitive dell'intestino (benigne o maligne)
  - Secondarie (metastasi, specialmente da melanoma)
- Traumatiche (p. es. ematoma intramurale del duodeno)

### ESTRINSECHE

- Aderenze
- Congenite (briglie di Meckel o di Ladd)
- Postoperatorie
- Infiammatorie (dopo processo infiammatorio pelvico)
- Ernie (interne, esterne)
- Volvoli
- Compressione da masse esterne
  - Ascessi
  - Pancreas anulare
  - Carcinomatosi
  - Endometriosi
  - Gravidanza
  - Pseudocisti pancreatiche

sindrome si verifica di norma in pazienti ospedalizzati e debilitati, soprattutto maschi oltre i 60 anni di età. Nei casi più gravi di dilatazione acuta del colon (maggiore di 10-12 cm) che non rispondano alla terapia conservativa e alla decompressione endoscopica può essere necessario il trattamento chirurgico in urgenza (ileostomia, ciecostomia, colostomia)(25).

**POSSIBILI CAUSE DI ILEO DINAMICO (20)****NEUROGENI**

- Lesioni o danni del midollo spinale
- Processi retroperitoneali, ematomi, tumori
- Colica ureterale

**FARMACOLOGICI**

- Anticolinergici
- Oppioidi
- Inibitori autonomici
- Antistaminici
- Psicotropi
- Fenotiazina
- Aloperidolo
- Antidepressivi triciclici
- Clonidina
- vincristina

**METABOLICI**

- Ipotassiemia
- Uremia
- Alterazioni della calcemia e della magnesemia
- Ipotiroidismo
- Coma diabetico o chetoacidosi

**INFETTIVI**

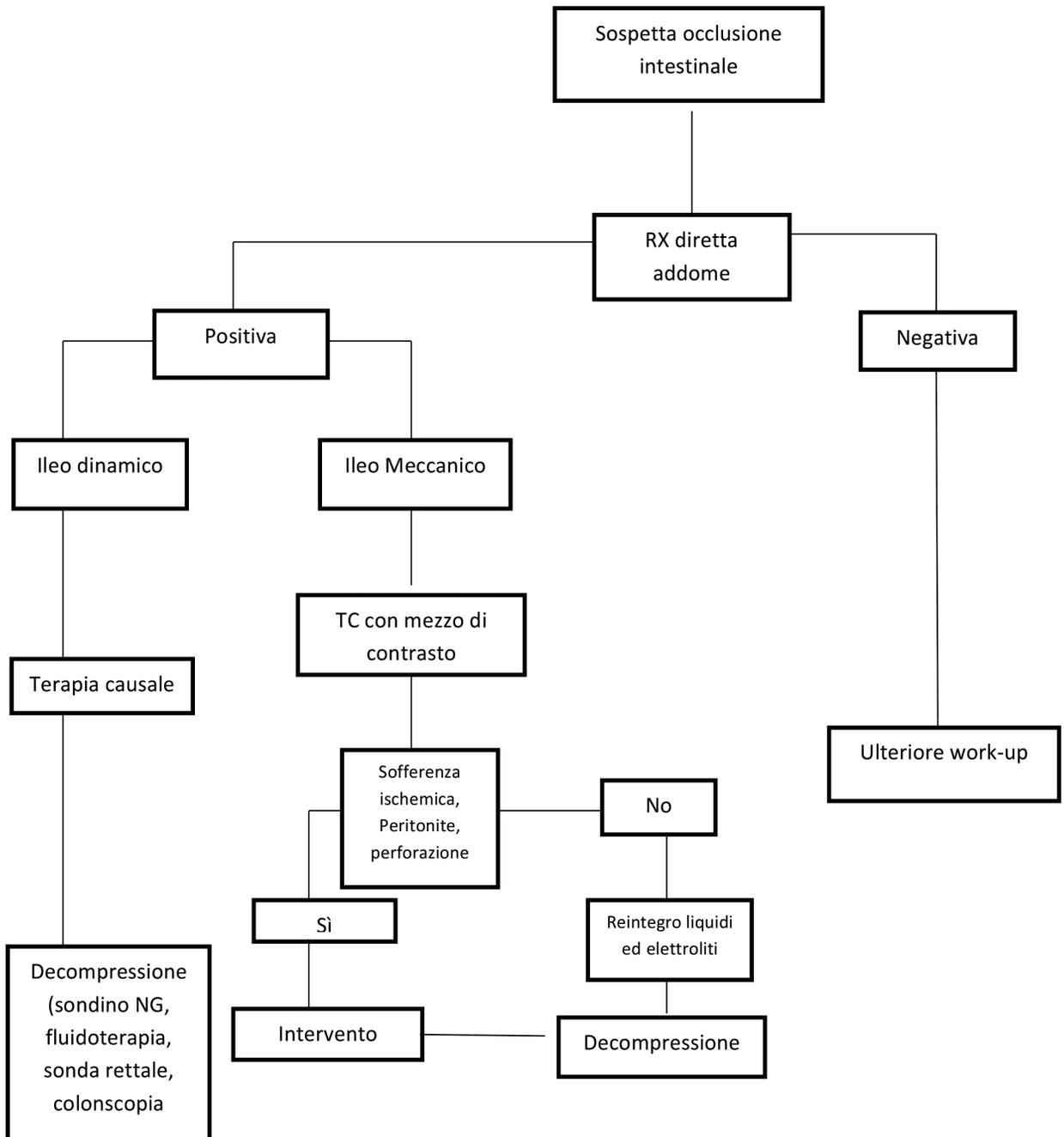
- sepsi sistemica
- polmonite
- peritonite
- herpes zoster
- tetano
- sovracrescita batterica (ansa cieca)

La radiografia diretta dell'addome ha rappresentato il cardine della diagnosi di occlusione intestinale negli ultimi decenni. La TAC con mezzo di contrasto consente tuttavia di ottenere in un alto numero di casi precise informazioni su sito, livello e causa di ostruzione(26) ed è diventato un esame indispensabile per fornire al chirurgo informazioni sulla presunta natura dell'occlusione. La TC tuttavia non è priva di limiti diagnostici e possono essere indicati ulteriori accertamenti quali clisma TC, clisma con mdc, RM. La RMN è particolarmente indicata nelle donne in gravidanza in cui si sospetti un'occlusione del piccolo intestino(26) (vedi Algoritmo diagnostico-terapeutico dell'occlusione intestinale).

## Conclusioni

L'addome acuto rappresenta una causa frequente di accesso al pronto soccorso e può essere causato da un gran numero di patologie diverse, a volte pericolose per la vita del paziente. In particolar modo gli anziani e i pazienti con immunodepressione sono a maggior rischio di patologie fatali. Il medico d'urgenza dovrà in base alla clinica, all'anamnesi e agli esami di laboratorio scegliere con molta attenzione la tecniche di imaging più adeguata ma spesso la diagnosi di certezza può risultare difficile e non si deve mai trascurare la possibilità di un falso addome chirurgico legato a patologie di pertinenza internistica. L'occlusione intestinale rappresenta una frequente causa di addome acuto e attualmente il gold standard è l'utilizzo dopo la radiografia diretta dell'addome della TC addominale con mezzo di contrasto per la diagnosi in un elevato numero di casi della patologia causale.

## Algoritmo diagnostico-terapeutico dell'occlusione intestinale



## Bibliografia

1. Powers RD, Guertler AT. Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. *Am J Emerg Med* 1995; 13:301-303
2. Van Geloven, Biëschouvel TH, Luitse SK, et al. Hospital admissions of patients aged over 80 with acute abdominal complaints. *Eur J Surg* 2000;166:866-871.
3. Hustey FM, Meldon SW, Banet GA, et al. The use of abdominal computed tomography in older ED patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2005;23:259
4. Allegri M<sup>1</sup>, Clark MR, De Andrés J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anestesiol.* 2012 ;78(2):222-35.
5. Manterola C<sup>1</sup>, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 19;(1): CD005660
6. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with a chief complaint of nontraumatic acute abdominal pain. *American College of Emergency Physicians Ann Emerg Med.* 1994;23(4):906-22
7. Kamin RA, Nowicki TA, Courney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:61
8. Covarelli P, Cristofani R, Bussoetti C, Scalercio V, Boselli C, Petrina A, Noya G. Acute abdomen: experience with 196 consecutive cases]. *Chir Ital.* 2007;59(3):291-7.
9. Ros SP. Evaluation of tympanic membrane thermometer in an out patient clinical setting. 18(9):1004-06. *Ann Emerg Med* 1989
10. Hooker EA, Houston H. Screening for fever in an adult emergency department: oral vs . tympanic thermometry .89:230-234. *South Med J* 1996
11. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 15;5:557-64
12. Nasiri S, Mohebbi F, Sodagari N, Hedayat A. Diagnostic values of ultrasound and the Modified Alvarado Scoring System in acute appendicitis. *Int J Emerg Med,* 2012;5:26
13. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91:28-37
14. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, et al. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007;298:438-451
15. Chase CW, Barker DE, Russell WL, Bruns RP. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. *Am Surg* 1996;62:1028-33
16. Sabiston DC, Townsend CM. Acute abdomen. *Sabiston textbook for surgery: the biological basis of modern surgical practice.* 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2008. P. 1180-96
17. Valentino M, Monteduro F, Pavlica P, Barozzi L. Indicazioni e limiti della radiologia tradizionale nell'addome acuto. *ECJ* 2008;III:36-42
18. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Int Med* 1994;154:2573-81
19. MacKersie AB, Lane MJ, Gerhardt RT, Claypool HA, Keenan S, Katz DS, et al. Nontraumatic acute abdominal pain: enhanced helical CT compared with three view abdominal series. *Radiology* 2005;237:114-22
20. Mulholland - Lillemoe - Doherty - Maier - Upchurch, Jr - Greenfield Greenfield' s *Chirurgia - Principi scientifici e pratica* Editore: Delfino , Edizione: IV 3/2010
21. Raman SS, Osuagwu FC, Kadell B, Cryer H, Sayre J, Lu DS. Effect of CT on false positive diagnosis of appendicitis and perforation. *N Engl J Med* 2008;358:972-3
22. Thomson HJ, Jones PF. Active observation in acute abdominal pain. *Am J Surg* 1986;152:522-5
23. Thomas SH, Silen WH, Cheema F, et al. Effects of Morphine analgesia on diagnostic accuracy in emergency department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg* 2003;196:18-31
24. Grassi R, Cappabiana S, Porto A, et al. Ogilvie's syndrome (acute colonic pseudo-obstruction) review of the literature and report of six additional cases. *La radiologia medica.* 2005;109:370-57
25. Love R, Starling JR, Sollinger HW. Coloscopic decompression for acute colonic pseudobstruction (Ogilvie's syndrome) in Transplant recipients. *Gastrointest Endosc.* 1988;34:426-9
26. Sinha R, Verna R. Multidetector row computed tomography in bowel obstruction. *Clin Radiol.* 2005;60:1058-1075

## Sedo-analgesia per via nasale nel trauma pediatrico: esperienza iniziale

**Marco Barchetti, Alessia Parise, Stefania Rosi, Massimiliano Fiorini, Enzo Gottardi**

*Unità Operativa di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso-Nuovo Ospedale di Sassuolo*

### Abstract

Pain management is the most frequent problem in the emergency department. This aspect is of special importance in case of children. We present our results three years after the adoption of a specific protocol for pediatric procedural sedation in the emergency department. From January 2012 to December 2014, 46 traumatized children (from 2 to 14 years) were treated by non-anesthesiologists in our emergency department with a protocol for pediatric procedural sedation and analgesia. The requirements were in 6 cases to allow diagnostics (TC or Rx); in 8 cases to allow the reduction of articular dislocation; in 12 for fractures and in 20 to suture. We used intranasal midazolam (0,2 mg/Kg to 0,6 mg/Kg) for sedation and intranasal fentanyl (1,4 mcg/Kg) for pain control (e.v. morphine 0,1 mg/Kg if more analgesia was needed). In all cases the protocol was successfully applied with good pain control (in only 3 cases we had to administer intravenous morphine) and sedation; we do not observed any adverse reaction, in no case we had to administer antagonists. In our preliminary experience intranasal sedo-analgesia in the pediatric trauma is an effective and useful tool for the emergency physician.

**Keywords:** sedation, analgesia, trauma, pediatric

**Parole chiave:** sedazione, analgesia, trauma, bambino

### Introduzione

La gestione del dolore e dell'ansia è uno degli aspetti che più di frequente deve essere affrontato nella pratica quotidiana in Pronto Soccorso e nei reparti di Medicina d'Urgenza. Il sintomo di gran lunga più frequentemente lamentato dai pazienti che si presentano al Pronto Soccorso è il dolore e ad esso si accompagna inevitabilmente una reazione ansiosa. Tali aspetti assumono un significato maggiore quando ci si trova di fronte a un bambino, interferendo significativamente sulla valutazione e sul trattamento. Recentemente poi le indicazioni alle procedure diagnostico-terapeutiche di tipo invasivo si sono fatte sempre più numerose. Parallelamente è aumentata la consapevolezza che tali procedure richiedono un trattamento di tipo analgesico-ansiolitico anche, e forse soprattutto, nel bambino. Il bambino infatti è svantaggiato rispetto all'adulto nella comunicazione verbale del proprio dolore, e può essere vittima di ripercussioni comportamentali significative, sia a breve che lungo termine, conseguenti ad una esperienza dolorosa.

Il dolore da procedura diagnostico-terapeutica trova un posto ben preciso nella classificazione clinica del dolore per le sue caratteristiche peculiari, il ruolo importante della componente emotiva e la sua natura iatrogena e quindi prevedibile e prevenibile. Quando il dolore da procedura invasiva è adeguatamente trattato l'ansia e la paura che lo accompagnano diminuiscono e aumenta la possibilità per l'operatore di eseguire con successo l'intervento. Tale obiettivo si raggiunge se si integrano fra loro tecniche comportamentali e farmacologiche correlate all'età del bambino ed al tipo di procedura. La necessità di poter trattare al meglio il paziente pediatrico, ma non solo, all'interno del pronto soccorso nonostante la limitata disponibilità dei servizi di anestesia, insieme alla disponibilità di farmaci estremamente efficaci e maneggevoli, ha fatto sì che la sedo-analgesia peri-procedurale stia diventando una tecnica propria del bagaglio di competenze del medico di emergenza-urgenza (1-2-3).

La gestione del bambino con trauma in Pronto Soccorso presenta delle peculiarità in relazione ai diversi aspetti che devono essere considerati ed affrontati (età, tipo di trauma, genitori ecc.) ed all'impatto emozionale che la sofferenza dei piccoli pazienti comporta. Presentiamo l'esperienza maturata nella gestione del bambino con trauma dopo l'introduzione di un protocollo di sedazione e analgesia procedurale per la gestione del bambino con trauma.

### Materiali e metodi

Dal gennaio 2012 al dicembre 2014 presso il Pronto Soccorso del Nuovo Ospedale di Sassuolo sono stati trattati con un protocollo di sedazione e analgesia procedurale 46 pazienti con età media di 7,4 anni (2-14), 28 maschi

e 18 femmine. Per tutti i pazienti l'accesso era stato causato da un trauma, a tutti era stato attribuito a triage il codice colore giallo. I criteri di inclusione nel protocollo erano rappresentati da: *a)* accesso per causa traumatica, *b)* presenza di dolore da moderato a severo (definito come maggiore o uguale a 3 nella scala delle faccine Wong Baker Faces Scale-WBS- per i bambini dai 2 ai 6 anni e una valutazione di 40 mm o maggiore nella Visual Analog Scale per i bambini più grandi), *c)* classe ASA I o II. I criteri di esclusione erano dati da: *a)* presenza di patologie mediche importanti con conseguente classe ASA>II, *b)* allergia ai farmaci utilizzati, *c)* rifiuto del consenso. Nel periodo preso in esame non vi sono stati pazienti esclusi. L'indicazione alla sedazione-analgesia era dovuta in 6 casi per consentire l'esecuzione di indagini diagnostiche (radiografia del bacino, TAC); in 8 casi per ridurre lussazioni (7 di spalla ed 1 d'anca); in 12 casi per ridurre fratture ossee; ed in 20 casi per suture di ferite superficiali (tabella 1). La procedura veniva eseguita dal medico di PS, adeguatamente formato (provider corsi: BLS, PBLSD, ACLS, ATLS, sedo-analgesia procedurale), coadiuvato da un infermiere, a seconda dei casi, la procedura veniva espletata nell'ambulatorio, nella sala gessi, nella sala codici rossi o nella sala radiologica. In ogni caso prima dell'inizio veniva controllata la disponibilità ed il funzionamento di: erogatore di ossigeno, aspiratore, sondini per aspirazione, saturimetro di dimensioni adeguate, sfigmomanometro pediatrico, pallone auto espansibile, maschere facciali, cannule di Mayo, carrello per le urgenze completo di farmaci, laringoscopia e materiale per urgenze. La procedura, la necessità di eseguire la sedo-analgesia e le modalità venivano illustrate, in modo dettagliato, anche mostrando il materiale che sarebbe stato utilizzato, ai genitori ed al bambino ottenendo un consenso verbale. Per la sedazione è stato utilizzato il midazolam somministrato per via nasale al dosaggio di 0,2 mg/Kg, ripetuto fino ad ottenere l'effetto desiderato e, comunque, fino ad un massimo di 0,6 mg/Kg; come analgesico è stato utilizzato il fentanil somministrato per via nasale (1,4 mcg/Kg), associato nei casi più gravi alla morfina somministrata per via venosa (0,1 mg/Kg come prima dose; 1 mg come dose aggiuntiva)(8). Per la somministrazione nasale veniva utilizzato un atomizzatore nasale: MAD device (Wolfe Tory Medical, Salt Lake City) (fig. 1). I bambini che dovevano essere sottoposti ad indagini diagnostiche hanno ricevuto solamente un trattamento ansiolitico-sedativo tramite midazolam per via nasale (in tutti i casi la sintomatologia dolorosa era modesta con VAS<4). I bambini che dovevano essere sottoposti a sutura di ferite sono stati trattati con midazolam nasale associato a anestesia locale con lidocaina tamponata e riscaldata a 37°. Infine i bambini che si presentavano con traumi più importanti (fratture evidenti o lussazioni) sono stati trattati in sequenza con midazolam e fentanil nasale, reperimento di un accesso venoso, morfina e.v., accertamento radiologico, ulteriore dose di midazolam associato a fentanil nasale durante le manovre di riduzione. Il monitoraggio è consistito nell'osservazione clinica protratta, rilevamento dei parametri vitali all'inizio della sedazione e successivamente ad intervalli di circa 10', rilevamento della saturazione d'ossigeno con pulsossimetro in continuo. Al termine della procedura il bambino veniva tenuto in osservazione per almeno un'ora anche in caso di necessità di ricovero; la dimissione era consentita solo quando veniva raggiunto uno score di Aldrete di 10.(4)

**Tab. 1.** Casistica.

Pazienti	Procedure
6	Diagnostica radiologica
8	Riduzione di lussazioni
12	Riduzione di fratture
20	Suture



**Fig. 1.** Mucosal Atomization Device

## Risultati

Tutte le procedure sono state effettuate con successo ottenendo un ottimo grado di sedazione e analgesia, definito come uno stato in cui le manovre erano ben tollerate dal paziente e dai genitori (sempre presenti) ed effettuabili senza difficoltà dagli operatori. In 2 casi di problematica ortopedica (fratture biossee) è stato necessario somministrare una dose ulteriore di midazolam a distanza di circa 10 minuti dalla prima per ottenere un livello di sedazione medio-profondo tale da poter dare inizio alle manovre di riduzione; ma in nessun caso si è raggiunto il dosaggio massimo di 0,6 mg/Kg. Analogamente anche la necessità analgesica è stata superiore. Non si sono presentate complicazioni, e in nessun caso è stato necessario l'utilizzo di farmaci antagonisti. In nessun caso è stato necessario allertare l'anestesista. Il grado di soddisfazione dei pazienti, dei genitori ed anche dei colleghi coinvolti nella gestione dei casi (ortopedici e radiologi), sebbene non sia stato analizzato in modo specifico, è stato molto buono.

## Discussione e Conclusioni

La possibilità di ricorrere alla sedo-analgesia anche al di fuori della sala operatoria e da parte di figure professionali diverse dall'anestesista ha consentito di migliorare notevolmente la qualità e l'efficacia dei trattamenti e del controllo del dolore nei dipartimenti di emergenza. (5) Nel campo della traumatologia ciò si è tradotto principalmente in un maggiore, più tempestivo e migliore controllo del dolore. La somministrazione per via nasale di analgesici potenti come il fentanyl viene ora anche proposta per un uso immediato sul territorio. (6-7) Nel bambino il trattamento dell'ansia, del dolore e la necessità di ottenere una buona collaborazione in caso di procedure diagnostiche o terapeutiche sono aspetti di particolare impegno in caso di traumi anche di lieve entità. (8) Per tali motivi abbiamo pensato di iniziare un percorso di miglioramento della gestione del trauma pediatrico in Pronto Soccorso, aumentando il bagaglio di conoscenze e di competenze del medico d'urgenza. La sedo-analgesia procedurale è stata la scelta conseguente.(9-10) L'acquisizione di questa metodica infatti risponde perfettamente alla necessità di una maggiore autonomia del medico d'urgenza nella gestione dei casi clinici in emergenza nell'ottica di offrire sempre il trattamento migliore al paziente. Essendo l'inizio di un percorso la prima esigenza è stata quella di garantire l'assoluta sicurezza al paziente nel corso di tutta la procedura. Per tale motivo la scelta dei farmaci è caduta sulle molecole che hanno un antagonista specifico, oltre al fatto che midazolam e fentanil fanno già parte dei farmaci comunemente utilizzati in pronto soccorso. La possibilità poi di un loro utilizzo per via nasale

**Tab. 2.** Aldrete scoring system.

ITEMS	DESCRIZIONE	PUNTEGGIO
Movimento spontaneo o a comando	Tutti e 4 gli arti	2
	2 arti	1
	Nessun arto	0
Respirazione	Capace di respirazione profonda e di tosse	2
	Dispnea o respiro superficiale	1
	Apnea	0
Circolazione	Pa + 20 rispetto al valore pre-sedazione	2
	Pa +20-50 rispetto al valore pre-sedazione	1
	Pa +50 rispetto al valore pre-sedazione	0
Livello di coscienza	Completamente sveglio	2
	Risvegliabile con stimolo verbale	1
	Non responsivo	0
Colorito cutaneo	Normale	2
	Pallido, pletorico	1
	Cianotico	0

ha consentito di aggiungere un notevole vantaggio pratico, consentendo di trattare immediatamente il dolore e di poter mettere il paziente in una condizione migliore nell'affrontare le procedure necessarie, fosse anche solamente l'incannulazione di una vena. (11-12) Il livello di sedazione, se nei lavori preparatori della messa a punto del protocollo, era stato un punto di confronto molto discusso, stante la difficoltà ad oggettivarlo, nella pratica, forse proprio in virtù del continuum che lo caratterizza, non si è mostrato come un aspetto particolarmente problematico. Se infatti si approccia la sedo-analgesia in maniera operativa, ossia l'obiettivo che ci si pone è quello di raggiungere un livello che consenta di eseguire la procedura in maniera efficace, senza determinarne a priori uno, e ci si concentra sulla risposta del paziente, considerata anche la maneggevolezza dei farmaci impiegati, l'operazione non risulta particolarmente complicata. Nella nostra limitata esperienza l'approccio combinato con sedazione e analgesia nel bambino con trauma si è dimostrato molto efficace nel ridurre la componente di dolore ed ansia e nel facilitare la gestione del paziente potendo attuare le manovre diagnostico-terapeutiche in maniera migliore e più rapidamente. La nostra limitata esperienza ci ha consentito comunque di apprezzare i vantaggi ed i pregi della sedazione e della analgesia nel bambino vittima di trauma in termini di miglioramento complessivo della qualità del trattamento offerto, confermandoci nel convincimento di proseguire nel cercare nuove strade per diminuire la sofferenza ed aumentare nei bambini il sorriso e la serenità anche durante la malattia.

## Bibliografia

1. Maher EN, Hansen SF, et al. Knowledge of procedural sedation and analgesia of emergency physicians. *Pediatr Emerg Care* Dec 2007;23(12):869-76
2. Leroy PL, Gorzeman MP et al. Procedural sedation and analgesia in children by non-anesthesiologists in an Emergency Department. *Minerva Pediatr* apr 2009;61(2):193-215
3. Pitetti RD, Singh S, et al. Safe and efficacious use of procedural sedation and analgesia by non anesthesiologists in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1090-6
4. Chung F. Discharge criteria: a new trend. *Can J Anesth* 1995;42:1056-8
5. Anesthesiologists Task Force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non anesthesiologists. *Anesthesiology* apr 2002;96(4):1004-17
6. Anders PH, Karlsen BM, et al. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Ann Emerg Med* 2014;63(6):699-703
7. O'Donnell DP, Schafer LC, et al. Effect of introducing the mucosal atomization device for fentanyl use in out-of-hospital pediatric trauma patients. *Prehosp Disaster Med* 2013;28:520-22
8. Borland M, Jacobs I, et al. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49:335-40. *Anesthesiology* Apr 2002;96(4):1004-17
9. Anesthesiologists Task Force on sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non anesthesiologists.
10. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006;367:766-80
11. American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatrics Dentistry. Cote CJ, Wilson S; Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Paediatr Anaesth* 2008;18:9-10
12. De Cunto A, Barbi E, et al. Emergency sedation in children. Utility of intranasal midazolam. *BMJ* 2009;Nov24;339:b4957.

## Role of presepsin (soluble cd14 subtype) as a mediator and biomarker of sepsis in adult patients

Stefania Battista<sup>1</sup>, Marco Ulla<sup>1,3</sup>, Elisa Pizzolato<sup>1,3</sup>, Claudia Galluzzo<sup>1,3</sup>, Umberto Audisio<sup>1,3</sup>, Manuela Lucchiari<sup>2</sup>, Giulio Mengozzi<sup>2</sup> and Enrico Lupia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Emergency Medicine Unit, and <sup>2</sup>Clinical Biochemistry Laboratory, "Città della Salute e della Scienza di Torino" University Hospital, Corso Bramante 88, 10126 Turin, Italy; <sup>3</sup>Department of Medical Sciences, University of Turin, via Genova 3, 10126 Turin, Italy

### Abstract

Sepsis is one of the most common cause of death in critically ill patients. Early diagnosis and treatment are the mainstay for outcome improvement. Biomarkers could be used for early detection of sepsis, patient risk stratification, outcome prediction, and monitoring of treatment response. Many biomarkers have been evaluated in sepsis, but none has displayed high enough accuracy to be routinely employed in clinical practice. Although widely used, even Procalcitonin and C-Reactive protein have limited ability to distinguish sepsis from other systemic inflammatory conditions, and to predict outcome. Presepsin (soluble CD14-subtype, sCD14-ST) has recently emerged as a promising biomarker of sepsis. It is present in low concentrations in serum of healthy people, whereas it increases in response to bacterial infections, proportionally to disease severity. This review summarizes the latest results on the role of Presepsin as mediator and biomarker of sepsis in adult patients.

**Keywords:** Presepsin, sepsis, biomarkers, diagnosis, prognosis.

Sepsis is a life-threatening condition caused by an abnormal host immune response to infection, which is associated to an overwhelming systemic inflammatory syndrome or SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), and may possibly evolve in a late state of immunosuppression (1, 2). In the past, the complex network of events which characterizes the pathophysiology of sepsis was schematically divided in different consecutive stages: the initial phase of intense pro-inflammatory response, aimed to limit the extent of damage to target organs, was followed by a compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS), finally ending into a persistent dysregulation between SIRS and CARS and the onset of multiple organ failure (MOF) (3). More recent evidences suggest that the pathophysiology of sepsis is better represented as a continuum, and SIRS itself might promote sepsis occurrence (1, 4). The stimulation of Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) by invading microorganisms can trigger the initial inflammatory response (1, 4). As a consequence of this pathogen sensing, pro-inflammatory mediators are produced with the aim to eradicate the infective agents, and anti-inflammatory mediators to control the inflammatory response (1, 4-6). The pro-inflammatory process is directly responsible for the induction of tissue damage and organ failure, whereas the anti-inflammatory response leads to leukocyte reprogramming, a phenomenon that renders leukocytes tolerant and hypo-reactive, possibly leading to increased risk for nosocomial infections (1, 4-6). Therefore, the complex balance between pro-inflammatory, anti-inflammatory, and pro-apoptotic mediators is responsible for the hemodynamic and immunologic consequences of sepsis, and for the potential development of multi-organ damage and failure that characterize the most severe forms of this disease, severe sepsis and septic shock (1, 2, 4-6).

Although clinicians diagnose and treat sepsis every day, clinical presentations of sepsis syndromes can be misleading, and early recognition not always straightforward (1, 2). Strong evidences sustain that patient's outcome is mainly affected by early identification and prompt therapeutic interventions, especially early administration of antibiotics (1, 2), with the aim of limiting the later occurrence of organ failure and fatal complications. Overall mortality due to sepsis and related complications had widely decreased in the last ten years; nonetheless, subjects surviving severe sepsis and septic shock still demonstrate an increased mortality rate over the next years compared with age-matched non-septic critical care survivors (1, 7).

The early optimal management of severe sepsis and septic shock has been based, for years, on the application of the Early Goal-Directed Treatment (EGDT) protocol (8). EGDT was originally developed by Rivers and colleagues,

and involves an invasive approach aimed to adjust cardiac preload, afterload, and contractility with the final goal of preserving the balance between oxygen delivery and tissue oxygen demand (8). However, two recent studies have shown that the EGDT protocol did not offer survival advantage versus less invasive usual medical care in patients presenting to the Emergency Department with septic shock (9, 10). These results have further stressed the importance, in the early treatment of patients with sepsis, of prompt recognition, rapid hemodynamic resuscitation with intravenous fluids, and early antibiotic administration, rather than of invasive monitoring, vasoactive agents, and low threshold blood transfusions.

Therefore, the early diagnosis of sepsis and the prompt identification of the onset and evolution of organ failure are widely considered the main outcome modifier of the prognosis of septic patients (1, 2). For this purpose, blood and other specimen cultures have proven poorly useful, since their results may require several days and be plagued by some false negatives, especially in patients already treated with antibiotics (1, 2). Even if the likelihood of finding positive blood cultures increases in the presence of SIRS, less than a half of the patients with clinical signs and symptoms of sepsis have positive blood cultures or other microbiological proofs of the presence of an infectious focus (11).

Therefore, the use of biomarkers has been also envisaged and extensively studied (12, 13). Biomarkers may prove, indeed, useful in detecting sepsis presence, and in differentiating bacterial from viral and fungal infections, or systemic sepsis from local infections (12, 13). In addition, they could help to monitor the evolution of the infectious process, to guide antimicrobial therapy, to evaluate the response to treatment, and to predict sepsis complications and organ failure development (12, 13). Several molecules (more than 170) have been described for this purpose, and some are already available for clinical use (12, 13). For instance, high levels of C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (PCT), higher than two standard deviations (SD) above the normal values, have been included in the parameters that should lead to suspect the presence of sepsis by the Surviving Sepsis Campaign International Guidelines (SSCG) (2). However, even CRP and PCT still retain some limitations, especially in terms of low specificity and prognostic value (12, 13). In addition, considering the complexity of the sepsis pathophysiology, it is unlikely that a single ideal biomarker will ever be found, whereas a combination of several biomarkers, exploring different phases of the septic process, could prove more effective (12, 13).

Presepsin (soluble CD14-subtype, sCD14-ST), a 13-KDa protein deriving from CD14 after truncation of its N-terminal fragment (14), has recently emerged as a promising biomarker of sepsis (15-17). In this review we will summarize the latest results on the role of Presepsin as mediator and biomarker of sepsis in adult patients.

## **CD14 structure and function**

CD14 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored receptor, which was first identified as a membrane marker of monocytes more than 20 years ago (18, 19). Although CD14 biological activities remain to be fully defined, its best characterized functions include that of co-receptor, in cooperation with the Toll-Like Receptor (TLR)-4, for lipopolysaccharides (LPS), the major component of the outer surface of Gram-negative bacteria, and of facilitator of cellular responses to LPS (20-22).

Two forms of CD14 are currently known: membrane-bound CD14 (mCD14) and soluble CD14 (sCD14) (20-22). In physiological conditions, the mCD14 is expressed on the surface of various cell types, including monocytes, macrophages, granulocytes, dendritic cells, keratinocytes, and enterocytes, and acts as specific high-affinity receptor for the complex formed by LPS and Lipopolysaccharide-Binding Protein (LPB) (20-22). After binding to LPS-LPB, mCD14 activates TLR-4, an important signal triggering the pro-inflammatory cascade resulting from contact with pathogens, which include NF- $\kappa$ B-dependent cytokine production, TLR-4 endocytosis, and type-I Interferon (IFN) expression (20-22). The essential role of CD14 in the cellular interaction of LPS and in the ensuing cytokine response is further underlined by the observation that anti-CD14 blocking antibodies protect mice, rabbits, and primates from death following exposure to endotoxin (23-25).

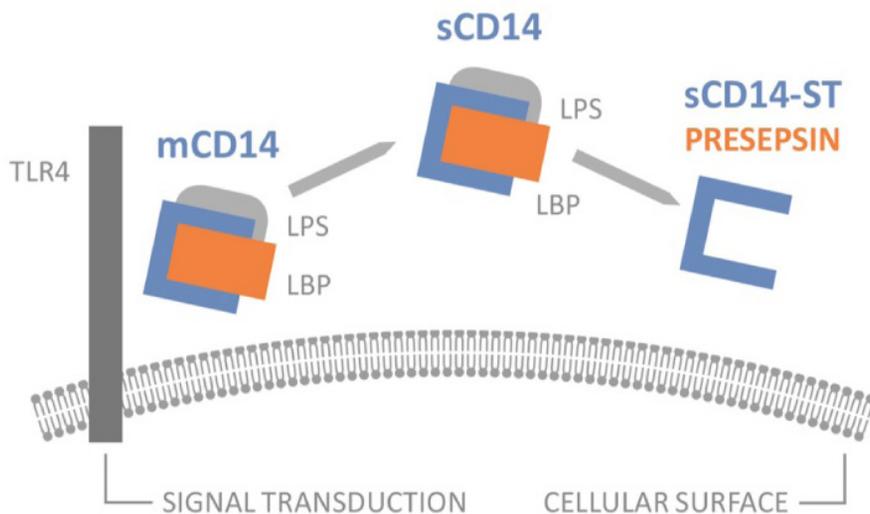
More recent studies suggest also a direct role for CD14 as a Pattern Recognition Receptor (PRR), with autonomous signaling functions (20-22). For instance, CD14 cooperates in the activation of TLR-1, -2, -3, -6, -7, and -9 by a variety of ligands associated with Gram-positive bacteria, fungi, viruses, and damaged self-structures (20-22).

Finally, in addition to its role in host defense, CD14 has been recently implicated in regulating other non-inflammatory functions, which include lipid metabolism, insulin resistance, and obesity (21, 22).

Following the binding of LPS-LPB to mCD14, this complex is released into circulation by shedding from the cell

membrane of mCD14, thus originating the soluble form of CD14, sCD14 (Figure 1) (20-22). During inflammation, sCD14 circulating levels are also increased as a consequence of the augmented production and direct secretion, together with other acute-phase reactants, from hepatocytes (20-22). Moreover, plasma proteases mediate a further cleavage of the N-terminal fragment of sCD14 (20-22), generating a 64 amino acids residues-truncated form named sCD14-subtype (sCD14-ST), also known as Presepsin (Figure 1) (15-17). Although the mechanisms of Presepsin production, and its cellular and molecular effects are still not completely elucidated, the dynamic of Presepsin appearance in the circulation is strictly linked to body response to bacterial infection: Presepsin concentrations are low, indeed, in the serum of healthy people, whereas they increase in response to bacterial infections (26, 27). Based on these premises, numerous recent studies have investigated the potential role of Presepsin as biomarker for both diagnosis and risk stratification of subjects affected by sepsis (15-17).

### PRESEPSIN sCD14-ST SECRETION



mCD14: membrane CD14

sCD14: soluble CD14

sCD14-ST: soluble CD14 subtype (=Presepsin)

LPS: lipopolysaccharide

LBP: lipopolysaccharide binding protein

TLR4: toll-like receptor 4

**Figure 1.** Different forms of CD14 and mechanisms of Presepsin production.

## Evaluation of Presepsin as diagnostic biomarker of sepsis in adult patients

Several recent studies described Presepsin as a novel and promising biomarker for detecting sepsis in patients presenting to the Emergency Department (ED) with suspected or documented infection: this molecule displayed a good diagnostic accuracy, equal, or, in some cases, superior to other well-studied biomarkers, such as PCT, CRP, and Interleukin (IL)-6 (17, 28-32).

In our experience (17), Presepsin levels, measured at the time of first clinical evaluation in the ED in patients fulfilling SIRS criteria, were significantly higher in patients with sepsis ( $p = 0.02$ ) or severe sepsis/septic shock ( $p < 0.001$ ) than in patients with SIRS not due to infection, although its diagnostic accuracy resulted lower than that of PCT (Area Under Curve – AUC 0.701 and 0.875, respectively) (17). In another study, conducted on patients presenting to the ED with suspected infection compared to healthy controls, Presepsin resulted superior to PCT for

the diagnosis of sepsis (AUC: 0.82 for Presepsin, 0.72 for PCT), and of severe sepsis (AUC 0.84 for Presepsin, 0.74 for PCT) (29). In a similar study, Presepsin and PCT showed similar diagnostic accuracy in discriminating ED patients with bacterial infection (AUC 0.905 for Presepsin, 0.908 for PCT) (15). Furthermore, Presepsin showed high diagnostic accuracy in differentiating bacteremic SIRS patients (patients with positive blood cultures) from non-bacteremic SIRS patients (patients with persistently negative blood cultures) (AUC 0.75) (30), and in detecting the presence of fungi in the bloodstream as source of infection (AUC 0.70) (31). Finally, the combined use of Presepsin and Fibrin Degradation Products (FDP) increased the diagnostic accuracy for the detection of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in patients with infection (AUC 0.84 for combined markers, 0.82 for FDP alone, and 0.80 for Presepsin alone) (32).

Other studies investigated the utility of Presepsin in selected patient populations. In a study by Vodnik and coll. (33), Presepsin showed a better accuracy than PCT, CRP, and WBC count in the pre-operative diagnosis of abdominal sepsis, with an AUC of 0.996. In transplant recipients and patients undergoing abdominal surgery, Presepsin sensitivity and specificity approached 100% in the early identification of bacterial infections (34); moreover, microbiologic findings were able to confirm bacterial infections only about 70 hours after the first Presepsin dosage (34). Finally, Presepsin showed high diagnostic accuracy in identifying the onset of sepsis in patients with burn injury, similarly to other well-known biomarkers (AUC 0.834 for Presepsin, 0.847 for PCT, 0.819 for CRP). The simultaneous evaluation of Presepsin and PCT increased the sensitivity to 93.2% and the negative predictive value to 91.5% in these patients (35).

Notwithstanding these encouraging results, the implementation of Presepsin measurement in daily clinical practice still recognizes some limitations, in particular related to the definition of the reference values in the healthy population, or in selected patient populations.

Okamura et al. reported that Presepsin concentrations, in a cohort of 127 healthy volunteers, ranged from 92.7 to 398 pg/mL, with the 95th percentile value at 333 pg/mL (36). Based on these data, the manufacturer of the commercially available Presepsin chemiluminescence enzyme immunoassay (PATHFAST®, Presepsin assay, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Tokyo, Japan) set the upper range limit (URL) at 320 ng/L, and the threshold for the diagnosis of severe sepsis at 500 ng/L (36). However, the diagnostic thresholds derived in the most recent clinical studies vary widely (Table 1), possibly also due to differences in the study setting or in patient population, although other undetermined confounding factors could also be implicated.

Recent studies have also pointed-out that Presepsin concentrations might be increased in elderly patients and in patients with kidney dysfunction/failure, even in the absence of infection (37). In elderly patients, increased Presepsin levels could be related to low-grade inflammation, more frequently present in this population (37). On the contrary, in patients with impaired renal function, Presepsin concentrations may increase as a consequence of decreased nephrotic mass, since Presepsin is normally filtered and completely reabsorbed by nephrons (37). Still, a more recent study has shown that Presepsin may be considered a good biomarker of sepsis in patients affected by the less severe forms of Acute Kidney injury (AKI), but not in patients affected by the more advanced form of AKI (38). All together, these findings underline the need of further studies aimed to determine adapted Presepsin thresholds for the diagnosis of sepsis in specific patient populations (37, 38).

## Evaluation of Presepsin as prognostic biomarker in septic adult patients

In addition to its use as diagnostic biomarker of sepsis, Presepsin has been extensively investigated for its ability to improve early stratification of disease severity and to predict mortality in septic patients. Currently used clinical scores, such as SOFA and APACHE II scores, or other circulating biomarkers, such as PCT, are, indeed, of limited value for risk stratification and prognosis in patients with severe sepsis and septic shock, despite current widespread clinical implementation (12, 13, 39).

Several studies have shown that Presepsin levels are closely correlated to the severity of organ dysfunction evaluated by SOFA and APACHE II scores in septic patients (15-17, 32, 40, 41).

In several consecutive studies conducted in Japanese EDs (15, 40, 42), Presepsin values were significantly correlated to SOFA and APACHE II scores, and, during the disease course, closely followed changes in these clinical scores, whereas PCT, IL-6, and CRP levels did not. In our experience, we also found a significant correlation between Presepsin and SOFA score, calculated at the time of the first clinical evaluation in the ED ( $p = 0.008$ ) (17).

Analogously, Presepsin, but not PCT or IL-6, showed a significant concordance with sepsis severity during the first week of patient treatment in Intensive Care Units (ICUs) (16, 17, 32, 41), whereas, in another ICU study, Presepsin

**Table 1.** Summary of most recent clinical studies on Presepsin as diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in adult patients.

STUDY	YEAR	CLINICAL SETTING	PATIENT ENROLLED (n.)	DIAGNOSTIC ROLE	PRESEPSIN DIAGNOSTIC THRESHOLD	PROGNOSTIC ROLE
<b>Shozushima et al. (40)</b>	2011	Inpatients/ED	SIRS (41)	Presepsin AUC: 0.845	425 pg/ml	n/a
<b>Endo et al. (15)</b>	2012	ED	Suspected sepsis (207)	Presepsin AUC: 0.908	600 pg/ml	n/a
<b>Ulla et al. (17)</b>	2013	ED	SIRS (83) Sepsis (55) Severe sepsis/Septic shock (51)	Presepsin AUC: 0.701	600 pg/ml	Presepsin higher in non-survivors with sepsis at 60 days
<b>Liu et al. (29)</b>	2013	ED	Healthy subjects (100) SIRS (179) Sepsis (372) Severe sepsis (210) Septic shock (98)	Presepsin AUC: 0.82	317 pg/ml (Sepsis) 449 pg/ml (Severe sepsis) 550 pg/ml (Septic shock)	Presepsin higher in non-survivors at 28 days within patients with sepsis
<b>Novelli et al. (34)</b>	2013	Surgical inpatients	Organ transplant recipients (35) Abdominal surgery patients (35)	100% sensitivity to show the presence of infection	n/a	n/a
<b>Endo et al. (42)</b>	2014	ED	Sepsis (40) Severe sepsis (32) Septic shock (31)	n/a	n/a	Presepsin correlates with severity of sepsis during follow-up
<b>Rabensteiner et al. (31)</b>	2014	ED	SIRS with suspected BSI (300)	Presepsin AUC: 0.605	600 pg/mL culture-negative sepsis and culture-proven sepsis 729 pg/mL for SIRS patients with/ without bacteremia	Presepsin correlates with 30- and 90-days mortality and admission to ICU
<b>Romualdo et al. (30)</b>	2014	ED	Non-bacteremic SIRS (189) Bacteremic SIRS (37)	Presepsin AUC: 0.75	729 pg/ml	n/a
<b>Masson et al. (16)</b>	2014	ICU	Severe sepsis/Septic shock (997)	Presepsin concentration at baseline increases with organ dysfunction or failure	n/a	Presepsin correlates with overall, 28-days and 90-days mortality
<b>Behnes et al. (41)</b>	2014	ICU	Suspected Severe sepsis/Septic shock (116)	Presepsin AUC: 0.80 for Septic shock at day 1	≥530 pg/ml (Sepsis) ≥600 pg/ml (Severe sepsis) ≥700 pg/ml (Septic shock)	Presepsin correlates with 30- days and 6 months all-cause mortality (AUC 0.64)

ED: Emergency Department; ICU: Intensive Care Unit; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; BSI: Bloodstream Infection; AUC: Area Under the Curve; n/a: not available.

concentrations were shown to decrease in parallel with SOFA and APACHE II scores, while PCT and CRP did not (15). Finally, in the recently published ALBIOS (Albumin Italian Outcome Sepsis) trial (16), a multicenter case-control study conducted in ICU patients with severe sepsis, Presepsin showed a strong association with high serum creatinine, severity of organ dysfunction (as assessed by the SOFA score), and the number of prevalent organ dysfunctions or failures, and significantly correlated with the SOFA score (16). Early Presepsin concentration was mainly influenced by advanced age, poor hepatic and renal functions, shock, and impaired tissue perfusion (low mean arterial pressure and hyperlactatemia) (16). Moreover, in this study, a decreasing trend in Presepsin levels over the first week was likely related to the administration of an early appropriate first-line empirical antibiotic therapy on day 1, at variance with an increasing trend levels (16).

In several recent studies, the ability of Presepsin to predict mortality of patients with sepsis has been also evaluated (17, 29, 32, 35, 41, 43). Our study was the first to demonstrate a significant correlation between high Presepsin values in the ED and 60-day in-hospital mortality in patients with severe sepsis or septic shock (17). In another study, median Presepsin levels at ED admission resulted significantly higher in non-survivor than in survivors, with an accuracy in predicting 28-day mortality similar to that of PCT (AUC 0.658 for Presepsin, 0.679 for PCT) (29). In the ALBIOS trial (16), Presepsin levels on day 1 from ICU admission was independently associated with early mortality (at ICU discharge and after 28 days), even after correction for individual clinical variables, whereas a significant difference in the time course of Presepsin was observed between survivors and non-survivors. In another recent study (41), conducted during the first 24 hours after ICU admission in patients with suspected severe sepsis or septic shock, Presepsin showed a good prognostic accuracy for all-cause mortality at 30 days and at 6 months: patients with the highest Presepsin concentrations at day 1 or day 8 were up to 6.8 times more likely to die at 30 days, and 5.5 times at 6 months (41). Moreover, serial monitoring of Presepsin concentrations from ICU admission to day 7 demonstrated that Presepsin values increased with time only in the group of nonsurvivors (32). Presepsin measurement at day 0 showed higher prognostic accuracy for 28-day mortality than PCT, and this value increased over time, reaching the highest accuracy at day 7 (32).

Finally, Presepsin had a prognostic power similar to PCT and PCR in predicting mortality of patients with burn injury (35), and was significantly correlated with a major risk of unfavorable outcome in the post-operative time in a group of patients undergoing cardiopulmonary bypass and cardiac surgery for acquired heart valvular diseases (43).

## Conclusions

In conclusion, the availability of accurate biomarkers of infection is an acute need for clinicians treating patients with suspected or definite sepsis, especially in critical care settings, such as EDs and ICUs (12, 13). Biomarkers may, indeed, improve the diagnostic accuracy and the rationale use of antibiotics, and also be very helpful in shortening the delay between admission and the first antibiotic dose, and implementing the risk-stratification of patients with sepsis (12, 13).

In this review, we have briefly summarized the current data regarding the activity of Presepsin or sCD14-ST, a 13-KDa protein deriving from CD14 after truncation of its N-terminal fragment (14), as a mediator involved in sepsis pathogenesis, and its potential applications as biomarker of infection/sepsis in adult patients. Recent studies have shown, indeed, that Presepsin has elevated accuracy for the diagnosis of sepsis in different patient populations and various clinical scenarios. Furthermore, Presepsin seems a promising prognostic biomarker in septic patients, able to improve early stratification of disease severity and to predict mortality (15-17). Whereas current evidences suggest that Presepsin could be considered a promising biomarker to improve the diagnostic and therapeutic management of patients with sepsis, further studies are surely needed before implementing Presepsin measurement in the daily clinical practice, in particular regarding the definition of optimal threshold values, especially in selected patient populations, such as elderly or nephropathic patients, and its cost-effectiveness impact.

## Acknowledgements

This work was supported by Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica (MURST) ex-60% to EL.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

## References

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2012; 39: 165-228.
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-43.
4. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 3723-33.
5. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence* 2014; 5: 45-56.
6. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 862-74.
7. Dreiherr J, Almog Y, Sprung CL, Codish S, Klein M, Einav S, et al. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis\*. *Critical care medicine* 2012; 40: 855-60.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
9. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-506.
10. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-93.
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006; 34: 344-53.
12. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 547818.
13. Vincent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 265-75.
14. Labeta MO, Durieux JJ, Fernandez N, Herrmann R, Ferrara P. Release from a human monocyte-like cell line of two different soluble forms of the lipopolysaccharide receptor, CD14. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2144-51.
15. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 891-7.
16. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive care medicine* 2014; 41: 12-20.
17. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17: R168.
18. Goyert SM, Ferrero EM, Seremetis SV, Winchester RJ, Silver J, Mattison AC. Biochemistry and expression of myelomonocytic antigens. *J Immunol* 1986; 137: 3909-14.
19. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-3.
20. Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med* 2013; 45: e66.
21. Zannoni I, Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 32.
22. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011; 34: 637-50.
23. Le Roy D, Di Padova F, Tees R, Lengacher S, Landmann R, Glauser MP, et al. Monoclonal antibodies to murine lipopolysaccharide (LPS)-binding protein (LBP) protect mice from lethal endotoxemia by blocking either the binding of LPS to LBP or the presentation of LPS/LBP complexes to CD14. *J Immunol* 1999; 162: 7454-60.
24. Schimke J, Mathison J, Morgiewicz J, Ulevitch RJ. Anti-CD14 mAb treatment provides therapeutic benefit after in vivo exposure to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13875-80.
25. Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, Winn RK, Martin TR, Ulevitch RJ. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest* 1996; 98: 1533-8.
26. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 639-44.
27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 234-8.

28. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect* 2014; 44: 139-45.
29. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17: R244.
30. Romualdo LG, Torrella PE, Gonzalez MV, Sanchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem* 2014; 47: 505-8.
31. Rabensteiner J, Skvarc M, Hoenigl M, Osredkar J, Pruellner F, Reichsoellner M, et al. Diagnostic and prognostic potential of presepsin in Emergency Department patients presenting with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect* 2014; 69: 627-30.
32. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, Miura M, Fukui Y, Inoue Y, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 199-206.
33. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 2053-62.
34. Novelli G, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Venuta F, et al. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. *Transplant Proc* 2013; 45: 2750-3.
35. Cakir Madenci O, Yakupoglu S, Benzonana N, Yucel N, Akbaba D, Orcun Kaptanagasi A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns* 2014; 40: 664-9.
36. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2157-61.
37. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta* 2014; 427: 34-6.
38. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 88.
39. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 221-7.
40. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764-9.
41. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014; 18: 507.
42. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2014; 20: 30-4.
43. Popov DA, Pliushch MG, Ovseenko ST, Abramian MV, Podshchekoldina OO, Iarustovskii MB. (SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period). *Anesthesiol Reanimatol* 2013; 30-5.

# Diagnosi e gestione dell' anafilassi nel dipartimento di emergenza urgenza: revisione della casistica clinica dell' anno 2014

Brugioni L<sup>1</sup>, Pigati S<sup>2</sup>, Gozzi C<sup>3</sup>, Pinelli G<sup>4</sup>

1. Medicina Interna Area Critica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

2. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

3. Medicina Interna, Ospedale Carpi, AUSL Modena

4. PS e Medicina d' Urgenza, Nuovo Ospedale Civile Sant' Agostino Estense, AUSL Modena

## Abstract

Anaphylaxis is defined by the World Allergy Association as "a serious, life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction" and "a serious allergic reaction that is rapid in onset and might cause death".

There are not many clinical studies about the diagnosis and the management of anaphylaxis. This is a study made in the Emergency Department of Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense of Modena lasted 1 year. Patients discharged or hospitalized with the diagnosis of allergic reaction, anaphylaxis, urticaria, and angioedema have been considered.

45 patients were included in the study. Cutaneous symptoms were the most frequent (93,3%), followed by respiratory symptoms (73,3%), cardiovascular symptoms (44,4%) and gastroenteric symptoms (13,3%). The management of anaphylaxis was not good because epinephrine was administered only in 24,4% of patients. At the discharge, counselling was made in 70,6% of patients.

As the international medical literature underlines, it is necessary to improve the management of anaphylaxis above all the treatment (epinephrine must be the first drug to administer in the ED) and the counselling.

## Introduzione

L' anafilassi è definita dalla World Allergy Organization (WAO) come: "una reazione da ipersensibilità minacciosa per la vita, generalizzata o sistemica" e "una seria reazione allergica dalla rapida comparsa che può causare la morte" (1). La diagnosi è basata principalmente su segni e sintomi clinici così come su una dettagliata anamnesi dell'episodio acuto, includendo attività antecedenti ed eventi occorsi nei minuti ed ore precedenti.

La reale incidenza dell'anafilassi nella popolazione generale è sconosciuta. La prevalenza, in base agli ultimi studi internazionali, è stimata intorno allo 0.05-2% nella vita (2), ma l'incidenza sembra essere in aumento specialmente nella popolazione giovanile (3). Soltanto l'1% delle visite di pronto soccorso per reazioni allergiche sistemiche acute riceve la diagnosi di anafilassi; molte sono chiamate reazioni allergiche acute o reazioni acute da ipersensibilità (4,5). L'incidenza reale di anafilassi rilevata sul campo si attesta intorno allo 0,8-0,9 per mille accessi di pronto soccorso

Ci sono 3 criteri diagnostici, ognuno dei quali riflette una differente presentazione clinica di anafilassi(6). L'anafilassi è altamente probabile quando uno dei seguenti criteri è soddisfatto:

Criterio 1 - comparsa acuta di un disturbo (da minuti a diverse ore) che coinvolge cute, mucose o entrambe (ex. orticaria generalizzata, prurito o flushing, edema di labbra-lingua-ugola) e almeno uno dei seguenti:

- Compromissione respiratoria (ex. dispnea, wheezing, tosse, broncospasmo, stridore, ipossia) o
- Riduzione della pressione arteriosa o associazione a segni e sintomi di disfunzione d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza sfinterica).

Criterio 2 - due o più dei seguenti che occorrono rapidamente (da minuti a diverse ore) dopo l'esposizione ad un probabile allergene o altro trigger per quel paziente:

- Rapidi segni e sintomi cutanei o mucosi;
- Compromissione respiratoria;
- Calo pressorio o segni di disfunzione d'organo;
- Rapidi sintomi gastroenterici (dolore addominale crampiforme, vomito).

Criterio 3 - calo pressorio dopo esposizione ad un allergene noto per il paziente che si instauri in minuti o diverse ore:

- Nell'adulto la riduzione pressoria è definita come una pressione sistolica inferiore ai 90 mmHg o un calo di questa maggiore al 30% dei valori usuali del paziente.

- Nell'infante e nel bambino la riduzione pressoria è definita come una bassa pressione sistolica (età specifica)\* o un calo di questa maggiore al 30% dei valori pressori usuali.

\*La bassa pressione sistolica per i bambini è definita come:

- meno di 70 mmHg nel lattante (1 mese - 1 anno);
- meno di  $(70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{età}))$  nel bambino fino ai 10 anni;
- meno di 90 mmHg nel bambino oltre i 10 anni.

L'importanza relativa degli specifici triggers nei differenti gruppi di età appare essere universale. Il cibo è il più comune trigger nei bambini, teenager e giovani adulti. Le punture di insetto ed i farmaci sono relativamente comuni nei pazienti di mezz'età e negli anziani.

I farmaci sono comuni triggers di anafilassi in tutto il mondo, con variazioni tra i diversi paesi in base a specifici utilizzi. Gli antibiotici, specialmente i Beta-lattamici, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusa aspirina e ibuprofene, sono frequentemente coinvolti, così come gli agenti chemioterapici e i farmaci biologici, ma anche vaccini, mezzo di contrasto iodato, lattice, e farmaci quali ipnotici e bloccanti neuromuscolari, stanno diventando rilevanti triggers di anafilassi nella comunità.

L'anafilassi è un'emergenza medica.

I punti salienti del trattamento in urgenza sono:

- Rimozione del trigger se possibile (ex. bloccare l'infusione di un farmaco);
- Iniezione intramuscolare di Adrenalina precoce;
- Posizionamento del paziente supino con gambe sollevate, in modo da contrastare l'ipotensione e la cosiddetta sindrome del ventricolo vuoto nella quale un insufficiente riempimento ventricolare, nel paziente seduto od in ortostasi, conduce ad una PEA (pulseless electric activity) e a morte in pochi secondi. A ciò si può associare, come ulteriore provvedimento, l'espansione volemica con cristalloidi.

Inizialmente l'attenzione andrà focalizzata e basata sulla sequenza "ABCDE" tipica del management del paziente critico in ogni situazione.

L'approccio al paziente con anafilassi prevede una gestione rapida delle vie aeree; ossigeno supplementare attraverso una maschera facciale a flussi di 6-8 l/min dovrebbe essere fornito a tutti i pazienti con distress. In caso di comparsa di marcato stridore o arresto respiratorio si deve provvedere ad intubazione orotracheale senza ritardi; in una minoranza dei casi può rendersi necessaria una cricotomia d'emergenza (7).

Il target pressorio deve essere superiore ai 90 mmHg e per fare ciò possono rendersi necessari numerosi boli di cristalloidi:

- L'adulto dovrebbe ricevere 1 o 2 litri di soluzione salina ad una dose di 5-10 ml/kg nei primi minuti; potrebbero essere necessari volumi molto elevati di fluidi.
- Il bambino dovrebbe ricevere 20 ml/kg di fluidi in 5-10 minuti, ripetibili in caso necessità.

Per quel che concerne la somministrazione dell'adrenalina le evidenze la individuano come farmaco di prima linea per il trattamento dell'anafilassi (1,3,8).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica l'adrenalina come farmaco "essenziale" per il trattamento dell'anafilassi.

L'adrenalina dovrebbe essere iniettata per via intramuscolare, che si è dimostrata più rapida nel far raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche rispetto alla via sottocutanea(9), a livello della faccia anterolaterale della coscia, il più presto possibile quando l'anafilassi è diagnosticata o fortemente sospettata. La dose consigliata è di 0,01 mg/kg fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti o 0,3 mg nel bambino (6,3,10). In base alla severità dell'episodio e alla risposta iniziale, la dose può essere ripetuta ogni 5-15 minuti, se necessario. L'adrenalina può essere somministrata anche tramite autoiniettori (Fastjekt) che esistono in 2 posologie da 0,165 e 0,330 mg (la dose minore è adatta ai bambini con peso inferiore ai 25 kg). Nel caso di mancata risposta a dosi ripetute di adrenalina i.m. associate ad un'aggressiva infusione di cristalloidi può essere indicata la via intravenosa per l'ulteriore somministrazione di adrenalina; l'infusione deve essere lenta e titolata in base alla risposta e alla presenza di un monitoraggio emodinamico intensivo poiché gravata da maggiori effetti avversi,

Ad oggi l'adrenalina risulta sotto-utilizzata nel trattamento dell'anafilassi (11,6,5). Una sua mancata rapida somministrazione è associata con un aumento della mortalità, di encefalopatia ipossica e/o ischemica e con reazioni bifasiche.

Nessuno dei seguenti farmaci dovrebbe essere utilizzato come trattamento iniziale né come unico trattamento, poiché non sono in grado di prevenire o contrastare l'ostruzione delle alte e basse vie respiratorie, l'ipotensione o lo shock e "non sono salvavita" (3,12,13): antistaminici-H1, antistaminici-H2, beta-2 Agonisti, glucocorticoidi

## Studio clinico

### Materiali e metodi

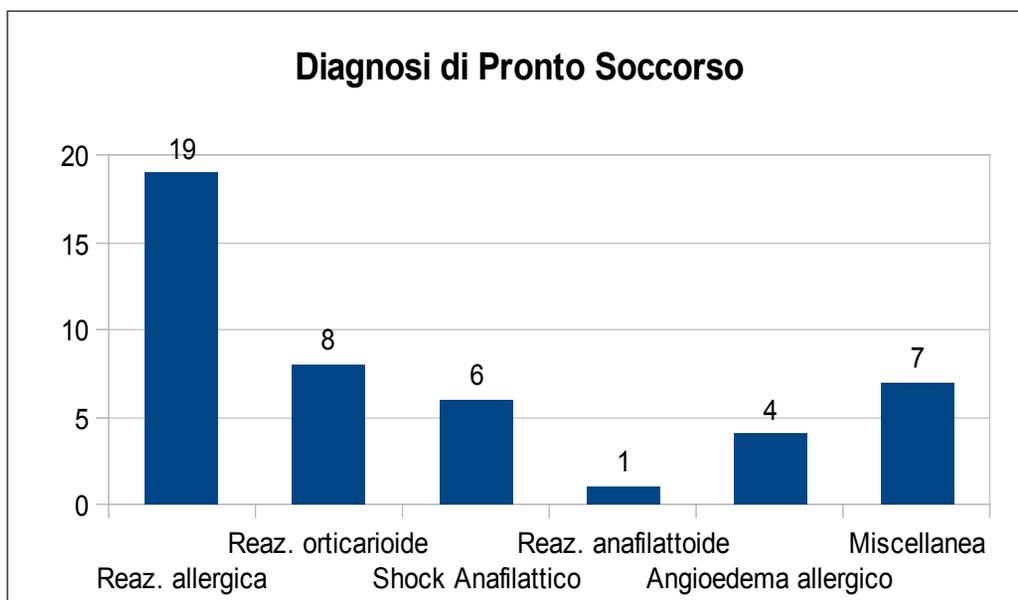
Il presente è uno studio retrospettivo osservazionale di coorte condotto su pazienti valutati al Pronto Soccorso del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Modena in 12 mesi consecutivi, dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2014, dimessi o ricoverati con diagnosi ICD-9 appartenenti alle quattro grandi classi di: allergia/reazione allergica, anafilassi/shock anafilattico, orticaria e angioedema

Una volta individuati i pazienti, tramite la ricerca per ICD-9, sono state valutate le loro schede di pronto soccorso, per individuare i casi di anafilassi in base all'applicazione dei criteri stilati dalla World Allergy Organization (6) Di questi pazienti sono poi state registrate le informazioni demografiche, i sintomi di presentazione che ci hanno condotto a porre diagnosi di anafilassi ed il tipo di trattamento intrapreso, con particolare attenzione all'impiego dell'adrenalina. Sono stati raccolti i dati riguardanti i tempi e la tipologia di osservazione a cui i pazienti sono stati sottoposti. È stata valutata inoltre l'applicazione delle indicazioni della WAO in materia di: prescrizione di autoiniettori di adrenalina, consegna di materiale informativo ed istruzioni per evitare nuovi contatti ed indirizzo ad uno specialista allergologo.

### Risultati

Un totale di 277 pazienti sono stati individuati utilizzando la codifica ICD-9; tutti i pazienti che non soddisfacevano i criteri diagnostici per anafilassi sono stati esclusi. Un totale di 45 pazienti rispettavano i criteri stilati dalla WAO e sono quindi stati inclusi nello studio (1,06 per mille dei casi totali di pronto soccorso nell'anno in esame). L'età media del campione è di 48,24 anni con una mediana di 48 (14-85) anni; 57,8% i maschi e 42,2% le femmine. Dei 45 pazienti in esame, uno appartenente al gruppo dei maschi, è andato incontro a decesso per le complicanze cardiorespiratorie dell'anafilassi.

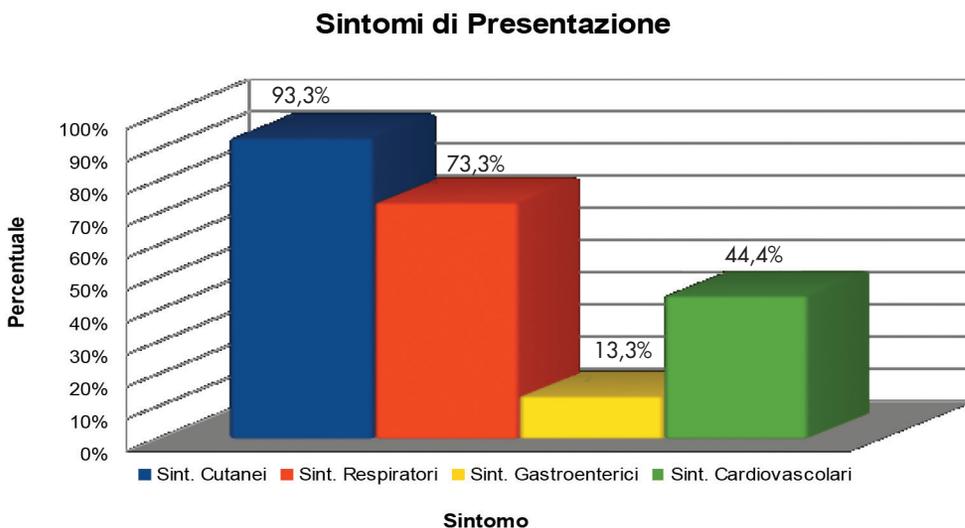
La diagnosi di anafilassi è stata posta correttamente nel 15,6% dei casi e di questi, l'85,7% delle volte in presenza di segni di compromissione di circolo (shock); in un gran numero di casi è stata posta una diagnosi specifica di "Reazione allergica" (42,2%) o di "Reazione orticarioide" (17,8%); nei restanti casi sono state utilizzate diagnosi varie tra le quali "edema/angioedema allergico" (8,9%), "rush allergico", "reazione avversa a farmaco" (Grafico 1).



**Grafico 1.** Distribuzione della diagnosi alla dimissione dal Pronto Soccorso.

La modalità di accesso al Pronto Soccorso è stata per la maggior parte dei pazienti, inclusi nello studio, di tipo autonomo (66,7%), una minor percentuale è stata soccorsa e poi condotta dai mezzi di emergenza territoriale afferenti al 118.

I sintomi di presentazione più comunemente riscontrati sono stati quelli cutanei (93,3% dei pazienti), seguiti da quelli respiratori (73,3%), e gradualmente con percentuali decrescenti, sintomi cardiocircolatori (44,4%) e gastroenterici (13,3%) (Grafico 2). L'associazione tra sintomi cutanei e respiratori è stata molto comune, presente nel 66,7% dei casi del campione in esame; tra i segni e sintomi di compromissione cardiocircolatoria il più frequentemente riscontrato è stato l'ipotensione (70% dei casi) seguita dalla sincope (20%). Il 22,2% dei pazienti si è presentato con segni e sintomi di coinvolgimento di 3 apparati, nei quali i primi 2 erano in tutti i casi cute/mucose ed apparato respiratorio, associati a coinvolgimento cardiocircolatorio nel 70% e gastroenterico nel 30% dei casi.

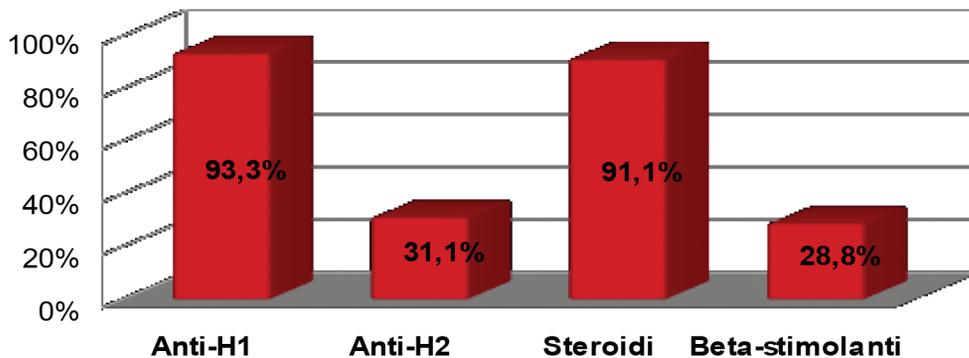


Il 24,4% dei pazienti con anafilassi ha ricevuto adrenalina durante il suo percorso diagnostico/terapeutico, di cui un 36,4% l'ha ricevuta in ambiente preospedaliero somministrata dal personale del 118; nessun caso di autosomministrazione. Degli 11 pazienti che hanno ricevuto adrenalina, soltanto a 4 di loro è stata somministrata nella modalità indicata dalle linee guida e cioè per via intramuscolare, ad altri 4 pazienti è stata somministrata sottocute, via attraverso la quale il picco plasmatico è nettamente più lento. In 3 pazienti è stata utilizzata come prima via quella endovenosa ed in un caso di questi è stato somministrato un bolo endovenoso. In generale la gestione della terapia d'attacco con adrenalina è stata gestita più correttamente nel setting preospedaliero con 4 somministrazioni su 15 pazienti gestiti (26,7%) di cui 3 per via intramuscolare ed 1 per via sottocutanea.

La maggior parte dei pazienti trattati con adrenalina non ha necessitato di più dosi (72,7%), soltanto il 18,2% ha necessitato di una dose aggiuntiva ed un solo paziente, deceduto, ha richiesto dosi ulteriori di adrenalina, ma ciò è avvenuto nell'ambito di una rianimazione cardiopolmonare avanzata.

È stato molto più diffuso, anche come terapia di scelta, l'impiego di altri farmaci che, da linee guida, dovrebbero essere utilizzati come farmaci adiuvanti (Grafico 3); il 97,8% dei pazienti ha ricevuto uno o più di questi farmaci ed in particolare i farmaci più utilizzati sono stati gli antistaminici anti-H1 (93,3% dei casi), a seguire i corticosteroidi (91,1%) e con percentuale inferiore gli antistaminici anti-H2 (31,1%) e i beta-stimolanti aerosolizzati (28,8%). In particolare l'associazione antistaminico anti-H1 – corticosteroide è stata utilizzata nel 82,2% dei pazienti in oggetto di studio. Gli antistaminici anti-H2 sono stati utilizzati quasi esclusivamente (85,7% dei casi) come adiuvanti dell'associazione corticosteroide-anti-H1, così come i beta-stimolanti aerosolizzati (84,6% dei casi).

### Altri Farmaci impiegati



I tempi di osservazione sono risultati molto variabili: esclusi i 3 pazienti ricoverati ed il paziente deceduto in pronto soccorso, il tempo medio è stato di 6 ore con una mediana di 3 ore e 32 minuti (da 37' a 23 ore e 50').

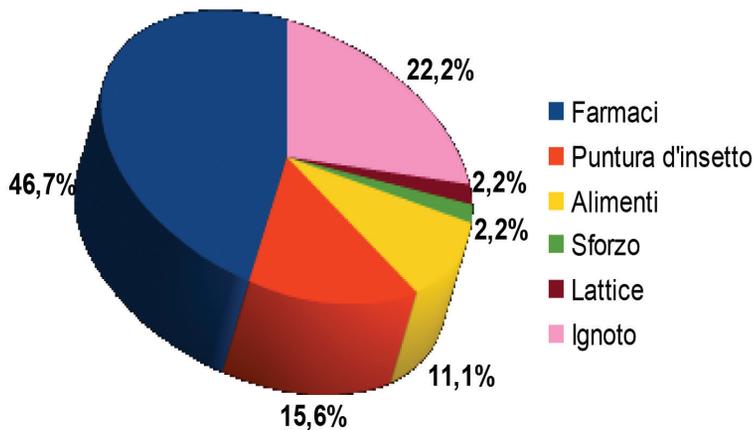
Il 28,9% dei pazienti è stato gestito in OBI, il 6,7% è stato ricoverato, di questi i 2/3 sono stati inviati in un reparto di terapia intensiva. Il restante 64,4% dei pazienti è stato dimesso direttamente da pronto soccorso dopo il trattamento.

Il tempo medio di osservazione risulta sensibilmente più elevato se si esaminano soltanto i pazienti che hanno ricevuto la somministrazione di adrenalina, in ospedale o nel preospedaliero, con una media di 12 ore e 1 minuto. In questo sottogruppo è sensibilmente più elevata la percentuale di pazienti trattenuti in OBI (60%) e la percentuale di ricoveri (20%); il 66% di tutti i ricoveri sono avvenuti in pazienti a cui era stata somministrata adrenalina.

L'allergene responsabile dell'episodio è stato individuato nel 77,8% dei casi; nella gran parte di questi casi la reazione è stata attribuita a farmaci (60%), seguiti a grande distanza dalle punture di insetto (20%) e alimenti (14,2%), soltanto in un caso ciascuno sono stati individuati come trigger il lattice e lo sforzo (Grafico 4).

Counselling alla dimissione: al 70,6% dei pazienti è stato indicato, quando individuato, di evitare una nuova esposizione all'allergene; a nessuno dei 44 pazienti dimessi (1 deceduto) è stato consegnato materiale informativo riguardante l'anafilassi. Soltanto ad un paziente, vittima di uno shock anafilattico e ricoverato in terapia intensiva, è stato prescritto l'autoiniettore di adrenalina (Fastjekt) all'atto della dimissione.

## TRIGGER dell'Anafilassi



**Grafico 4.** Tipo di allergene coinvolto.

Una percentuale più ampia di pazienti (34,1%) si è invece vista consigliare, soltanto in 2 casi è avvenuta una prescrizione diretta, una visita specialistica "Allergologica", per una miglior definizione del quadro e per eventuali provvedimenti diagnostico/terapeutici.

## Discussione

Questo è il primo studio sull'anafilassi nel PS del Nuovo Ospedale Civile Sant' Agostino Estense di Modena e tra i primi in Italia, dove pochi gruppi sono attivi, e scarsissima è la produzione da parte di altri specialisti ed in particolare di urgentisti. Lo studio riporta i dati sui casi di anafilassi trattati, nel corso di un anno, ed è animato dalla volontà di individuare l'aderenza alle linee guida nella diagnosi e trattamento della patologia nonché nelle indicazioni alla dimissione ospedaliera.

In linea con i maggiori studi internazionali, l'incidenza cumulativa di anafilassi è risultata essere bassa, causando lo 0,1 per mille degli accessi al pronto soccorso (14).

La diagnosi di anafilassi risulta essere posta in maniera corretta soltanto nel 15,6% dei casi, che conduce ad una percentuale di mancata diagnosi del 84,4%, quasi il doppio degli errori diagnostici riscontrati da Ross et al. in uno studio del 2008 (15), ma più prossimo alle percentuali di Huang et al. che si attestavano al 29% di diagnosi corrette (16). Concorrerebbe a determinare questa bassa percentuale di diagnosi codificate correttamente il fenomeno che da Simons (3) viene definito *undercoding*, e cioè sottocodifica richiamato anche da altri autori.

La sintomatologia di presentazione vede i sintomi cutaneo/mucosi predominare con una percentuale di presentazione del 93,3%, dato sovrapponibile a quelli riportati nelle principali review internazionali comprese le linee guida WAO (6) e negli studi di Rudders (17) e Brown (18). Analogo discorso è valido per i sintomi di natura respiratoria e cardiocircolatoria che nel presente lavoro e nella letteratura internazionale di riferimento si presentano in percentuali rispettivamente prossime al 70% ed al 45%.

L'approccio terapeutico, punto fortemente sottolineato nelle ultime linee guida, è stato apparentemente deficitario in quanto soltanto il 24,4% dei pazienti ha ricevuto la somministrazione di adrenalina. Questo dato assume però diverso significato se paragonato ai risultati di numerosi studi internazionali nei quali la somministrazione di adrenalina si attesta a percentuali decisamente inferiori, Clark 16% (19), Worm 12,3% (20), Hitti 15,9% (21). I dati si avvicinano a quelli di Brown (27,4%) (18), rimanendo comunque lontani dai risultati dello studio di Huang (79%) (16) nel quale il setting era però quello di un pronto soccorso pediatrico dove notoriamente c'è una maggior dimestichezza con l'utilizzo dell'adrenalina e nel quale spesso i preconcetti legati ad effetti avversi del farmaco sono marginali.

Discorso a parte merita la via di somministrazione prescelta per l'adrenalina, in quanto le linee guida sottolineano

l'importanza di utilizzare la via intramuscolare che garantisce rapidità d'azione non gravata dalle complicanze della via endovenosa, mentre sconsigliano la via sottocutanea che pare non garantire la rapidità dell'azione. La via endovenosa andrebbe riservata, in quanto gravata da maggiori complicanze soprattutto in mani non esperte, a pazienti con anafilassi resistenti alla somministrazione ripetuta per via intramuscolare (8). La via scelta per la somministrazione del farmaco è stata quella intramuscolare nel 36,4% dei casi (75% nel preospedaliero), i restanti casi si distribuiscono equamente tra via sottocutanea e via endovenosa, evidenziando una deficitaria aderenza alle linee guida.

Il trigger dell'anafilassi è stato individuato nel 77,8% dei casi, percentuale molto simile a quella riscontrata da Brown (18) e Huang (16) e decisamente superiore al 47% di Hitti (21). I farmaci sono stati ritenuti i maggiori responsabili (46,7%) come negli studi di Brown (22), Wood (23), Hitti (21); seguiti da punture di insetto (15,6%) che presentano percentuali simili nella gran parte degli studi in letteratura, e cibi (11,1%) con dati sovrapponibili allo studio di Brown.

Infine particolare importanza ha ricoperto la valutazione del counselling alla dimissione che è indicato da tutti gli studi e dalle linee guida come punto cruciale per la prevenzione di recidive e quindi per migliorare mortalità e morbilità da anafilassi. Nel presente studio il counselling è stato effettuato nel 70,6% dei pazienti per i quali era stato individuato il trigger, percentuale elevata anche in confronto con altri studi (35% di Clark (19)); a nessuno è però stato consegnato materiale informativo. Assolutamente carente è stata la prescrizione di autoiniettori di adrenalina (2,3%) che, anche se prossima a quella degli studi di Brown e Hitti (18,21), risulta essere drammaticamente insufficiente e lontana dalle seppur basse percentuali di molti studi recenti e non (19,16,17). In ultimo la prescrizione della visita allergologica ha visto percentuali prossime al 35%, migliore rispetto alla maggior parte degli studi presenti in letteratura (18,19,11).

Potenziali limiti sono sicuramente il basso numero di casi (45 pazienti) ed il fatto che i dati siano stati raccolti in maniera retrospettiva e che ciò abbia condotto saltuariamente a confrontarsi con documentazione contenente informazioni parziali od insufficienti.

## Conclusioni

In conclusione i dati emersi, allineandosi e confermando i risultati dei più importanti studi in questo ambito, dimostrano come l'anafilassi sia a tutt'oggi una patologia non infrequente, ma scarsamente conosciuta. Nello specifico si mostrano diffusamente carenti le conoscenze in ambito di trattamento e gestione alla dimissione. Quest'ultimo aspetto risulta particolarmente inadeguato, sia nel nostro studio che nei principali studi presenti in letteratura. Per tale motivo sottolineiamo la fondamentale importanza per i dipartimenti di emergenza e urgenza di redigere o dotarsi, come peraltro consigliano tutte le linee guida internazionali, di un protocollo operativo che guidi il clinico nella diagnosi, nell'adeguato trattamento, ma soprattutto nel counselling all'atto della dimissione del paziente affetto da anafilassi. Quest'ultimo aspetto, che viene definito cruciale nella prevenzione delle recidive e nella riduzione di mortalità e morbilità da anafilassi, deve assumere la giusta importanza agli occhi del clinico e deve essere strutturato e standardizzato. Fortemente da enfatizzare risulta ancora l'utilizzo dell'adrenalina quale farmaco di prima linea e di scelta nella terapia dell'anafilassi.

## Bibliografia

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-97.
2. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohle K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:596-602.
3. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161-81.
4. Clark S, Gaeta TJ, Kamarthi GS, et al. ICD-9-CM coding of emergency department visit for food and insect sting allergy. *Ann Epidemiology* 2006; 16:696-700.
5. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, et al. National study of US emergency department visit for acute allergic reaction 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:360-5.

6. Simons FER, Arduso LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:593.
7. Terry L, Vanden H, Laurie J, et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 112 (suppl 3):S829-61.
8. Campbell RL, Belloio MF, Knutson BD. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(1):76-80
9. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871.
10. Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-70.
11. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: Underdiagnosed, Underreported, and Undertreated. *Am J of Medicine* 2014; 127 (1A): supplement article S1-5.
12. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-91. *Immunol* 2013; 160-92.
13. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
14. Moro M, Tejedor Alonso MA, Hernández JE. Incidence of Anaphylaxis and Subtypes of Anaphylaxis in a General Hospital Emergency Department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(2):142-149.
15. Ross MP, Ferguson M, Street D, et al. Analysis of food-allergic anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:166-71.
16. Huang F, Chawla K, Jarvien KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:162-8.
17. Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter Study of Repeat Epinephrine Treatments for Food-Related Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2010; 125(4):711-8.
18. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5):861-66.
19. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (2): 347-52.
20. Worm M, Eckermann O, Dolle S, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:267-75.
21. Hitti EA, Zaitoun F, Harmouche E, et al. Acute allergic reactions in the emergency department: characteristics and management practices. *Eur J Emerg Med* 2014; 00:1-7.
22. Korhonen H, Fisslthaler B, Moers A, Wirth A, Habermehl D, Wieland T, et al. Anaphylactic shock depends on endothelial Gq/G11. *J Exp Med* 2009;206:411-20.
23. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:461-7.

## Gli infermieri nell'organizzazione del dispatch telefonico. Studio osservazionale nelle centrali operative 118 del centro italia

**Federico Pecetta, Gian Domenico Giusti**

*Infermieri, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia. Unità di Terapia Intensiva*

*Dott.ssa Mirella Giontella, Coordinatrice Corso di Laurea In Infermieristica, Università degli Studi di Perugia, Infermiera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia*

### Sintesi

**Introduzione:** I Servizi di Emergenza Territoriale (*Emergency Medical System – EMS*) nascono per rispondere alle situazioni di Emergenza Urgenza extraospedaliera. Dato che l'adeguata risposta a queste, risulta determinante come fattore per definire la prognosi dei pazienti, è importante che la gestione della chiamata nelle Centrali Operative 118 (C.O. 118) sia gestita in modo organizzato.

Prende il nome di *dispatch* e una corretta gestione di questo processo che permette di inviare il giusto mezzo di soccorso in base alla patologia, con una diminuzione della mortalità dei pazienti, aumentando la sicurezza negli interventi degli operatori.

**Materiale e Metodi:** È stata condotta un'indagine osservazionale trasversale attraverso la somministrazione di una survey telefonica a 26 Centrali Operative 118 del centro Italia, per valutare la presenza ed il ruolo degli infermieri, il processo di *dispatch* e per documentare l'eventuale presenza di protocolli.

**Risultati e Discussione:** Nell'73% delle C.O.118 il sistema di gestione delle chiamate è di tipo verticale (chi risponde alla chiamata, gestisce anche l'evento); nell'81% di queste strutture è presente come operatore solo l'infermiere e in 16 Centrali su 26 c'è sempre presente un operatore esperto con più di 5 anni di anzianità di servizio.

**Conclusioni:** L'importanza della gestione della chiamata è nota, il fatto che spesso siano professionisti con la stessa formazione permette di comunicare partendo dallo stesso background culturale, nonostante ciò occorre creare protocolli *dispatch* condivisi che aiutino tutti gli operatori nella gestione di questo processo.

**Parole chiave:** Dispatch, Triage, Servizio Emergenza Territoriale

### Introduzione

I Servizi di Emergenza Territoriale (*Emergency Medical System – EMS*) nascono per rispondere alle situazioni di Emergenza ed Urgenza extra-ospedaliera. Dato che l'adeguata risposta a queste, risulta determinante come fattore per definire la prognosi dei pazienti, è da numerosi anni che si cerca di definire come ottimizzare questo intervento (1,2). In Italia, l'EMS è stato istituito con il Decreto del Presidente della Repubblica del 27/03/1992, con l'attivazione del numero unico telefonico nazionale di risposta all'allarme sanitario "118" (3), anche se questo sarà sostituito dal numero unico europeo "112" stabilito nel 1991 dall'Unione Europea (4). Il numero unico per l'emergenza è stato quindi creato, per rispondere alle emergenze/urgenze in ambiente extra-ospedaliero, che richiedono un intervento assistenziale qualificato.

A prescindere da quale sia il numero di emergenza raggiungibile, in Italia il processo della chiamata che si compone di quattro fasi (ricezione, presa in carico, invio del mezzo di soccorso più idoneo, accesso alla struttura sanitaria più adeguata), viene effettuato da medici ed infermieri che lavorano nelle Centrali Operative (C.O. 118), che operano sul territorio principalmente organizzate su base provinciale (3).

La risposta alla telefonata prende il nome di *dispatch* e una corretta gestione di questo processo, permette di inviare il giusto mezzo di soccorso in base alla patologia (5), con una diminuzione della mortalità dei pazienti (6), aumentando la sicurezza negli interventi degli operatori (7).

L'operatore della C.O. 118, stabilisce quindi il primo rapporto con l'utente che fa richiesta di aiuto, iniziando così un processo assistenziale che continua con l'arrivo dell'equipaggio inviato e termina con l'arrivo nella giusta struttura sanitaria.

Il *dispatch* è il processo decisionale (*decision-making*) più importante che avviene in C.O. 118 (8), gli Infermieri che lavorano in questa struttura, devono essere pronti a gestire interventi stressanti dal punto di vista fisico e psichico, cercare di rimanere lucidi ed attenti per prendere decisioni rapide, utilizzare tecniche comunicative per

avere la collaborazione da parte di chi ha effettuato la chiamata di soccorso (9,10,11). Inoltre l'uso di protocolli standardizzati nella gestione della chiamata permette di raccogliere tutti i dati pertinenti alla corretta gestione dell'evento diminuendo i conflitti con l'utente (12,13).

Obiettivo principale dello studio è valutare qual è la presenza degli infermieri nelle C.O. 118 e come è organizzato il processo di dispatch.

## Materiali e metodi

È stata condotta un'indagine osservazionale trasversale attraverso la somministrazione di una survey telefonica (14) a tutte le C.O. 118 delle regioni del Centro Italia; questa ha coinvolto i Coordinatori Infermieristici o gli infermieri con anzianità di servizio nella struttura superiore ai 5 anni, delle 24 Centrali Operative del Servizio di Emergenza Territoriale 118 delle regioni Emilia Romagna, Toscana, Marche, Umbria e Lazio.

La raccolta dati è avvenuta nel periodo Giugno-Ottobre 2014, il questionario era composto di 11 domande, di cui 8 a risposta dicotomica (SI/NO) e 3 a risposta aperta; questo è stato costruito dopo attenta revisione della letteratura sull'argomento e coinvolgendo infermieri del Dipartimento di Emergenza Accettazione con anzianità di servizio superiore ai 10 anni, formazione post base specialistica ed esperienza nella formazione.

La prima versione del questionario è stata rivista e valutata da 2 Infermieri operanti in due diverse strutture (la C.O. 118 Umbria Soccorso e la C.O. 118 di Roma); in base alle modifiche richieste è stato costruito il questionario definitivo.

Non è stato eseguito lo studio pilota di validazione della survey ma è stato utilizzato dopo il parere favorevole (rispetto alla comprensione, fruibilità e chiarezza dei contenuti), di altri colleghi esperti non coinvolti nella stesura delle domande.

Lo studio è stato approvato dal Dipartimento delle Professioni Sanitarie dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, la risposta alla survey era contestuale all'accettazione di partecipare allo studio; l'analisi dei dati è stata effettuata con programma Excell 2010 (Microsoft, Redmont, WA, USA), questi sono stati aggregati in forma anonima.

## Risultati

Lo studio prende in considerazione le strutture EMS con un grande bacino di utenza (circa 15 milioni di persone) che gestisce ed effettua oltre 1000000 di interventi (Tabella 1). La distribuzione del personale presente nelle varie C.O. varia da struttura a struttura, nella ricezione delle chiamate e gestione dell'evento intervengono principalmente infermieri e medici, anche se spesso sono presenti operatori tecnici senza formazione sanitaria di carattere professionale (Tabella 2).

**Tab. 1.** Dati Centrali Operative coinvolte nello studio.

Regione	Popolazione (dati anno 2011)	Numero C.O. 118	Numero Chiamate totali (dati anno 2007)	Numero interventi totali (dati anno 2007)
<b>Emilia Romagna</b>	4446354	3	444.662	342.592
Toscana	3750511	11	780.889	413.772
Lazio	5870451	5	1.676.411	317.725
Umbria	896742	1	112.825	57.081
Marche	1553138	4	445.197	142.619

**Tab. 2.** Operatori medi presenti in ogni centrale per turno di servizio.

	<b>INFERMIERI</b>	<b>MEDICI</b>	<b>OPERATORI TECNICI</b>	<b>TOTALE</b>
<b>TOSCANA</b>				
Arezzo	3	1		4
Empoli	2			2
Firenze	6		2	8
Grosseto	3			3
Livorno	3	1	1	5
Lucca	2			2
Massa	2			2
Pisa	1		2	3
Pistoia	2		2	4
Siena	4			4
Versilia	2			2
<b>LAZIO</b>				
Frosinone	3			3
Latina	3			3
Rieti	2			2
Roma	20			20
Viterbo	2			2
<b>EMILIA ROMAGNA</b>				
Emilia Ovest	6			6
Emilia Est	8			8
Romagna	6			6
<b>MARCHE</b>				
Ancona	3		1	4
Ascoli Piceno	2		1	3
Pesaro	2		1	3
Macerata	2		1	3
<b>UMBRIA</b>				
Perugia	6			6

Nel 73% delle Centrali Operative, l'operatore che gestisce il Dispatch telefonico gestisce anche l'attribuzione del codice-colore e contatta il mezzo più idoneo da inviare sull'evento.

Mentre nel 27% delle Centrali Operative, si ha la presenza di 2 operatori, uno dei quali il primo gestisce l'intervista telefonica (Call Taker) e prende delle decisioni, mentre l'altro (Dispatcher) si occupa di allertare il mezzo, di inviarlo sul luogo dell'evento, e di supervisionare dalla C.O. l'intervento; questa modalità organizzativa viene riscontrata in tutte quelle Centrali con bacino d'utenza superiore ai 500000 abitanti.

Tutte le strutture EMS hanno protocolli di dispatch, anche se questi non sono condivisi ma spesso nascono da esigenze locali o territoriali.

Nell'81% delle C.O. alla ricezione della chiamata sono presenti solo Infermieri, mentre nel restante 19% sono presenti anche altre figure: Operatori Tecnici (con funzione di filtro, chiedono la località, l'indirizzo), Operatori Radio, Medici.

Riguardo invece alla presenza in ogni turno di un operatore considerato "esperto clinico" (tenendo in considerazione almeno 5 anni di anzianità di servizio ed esperienza nell'EMS), quasi il 70% delle C.O. 118 non tiene in considerazione questa figura (16/26). Nonostante questo l'88% delle C.O. ha percorsi formativi per gli operatori, che sono obbligatori nel 96% delle strutture (23 su 24).

## Discussione

Con il termine dispatch si identifica un "sistema integrato e complesso" adottato dalle C.O. 118, comprendente una serie di azioni sistematiche, standardizzate ad omogenee al fine di gestire in maniera ottimale ed efficace le richieste telefoniche di soccorso pervenute dal territorio (15). Il sistema di dispatch che nella maggior parte delle Centrali Operative 118 del Centro Italia viene attuato, può essere etichettato come "Sistema di Gestione Verticale" delle chiamate quando alla "consolle" c'è un solo Operatore che svolge attività di Call-Taker (intervista telefonica, decisione di triage, istruzione pre-arrivo) e di Dispatcher (allertamento ed invio dei mezzi di soccorso, coordinamento e supervisione dell'evento). In altre C.O. 118, non coinvolte nello studio ed in Paesi come la Norvegia, la Svezia e il Regno Unito, viene invece utilizzato un "Sistema di Gestione Orizzontale", dove il Call-Taker è separato dalle persona che gestisce la spedizione delle risorse (16). Il tipo di organizzazione orizzontale è indicato per "alti flussi" di chiamate ed elevato numero di operatori presenti in C.O.; mentre il sistema di tipo verticale è indicato per "bassi flussi" di chiamate.

Non è possibile definire a priori quale sia il sistema da preferire, la scelta sul tipo di organizzazione del lavoro da adottare è quindi una problematica di politica sanitaria, che dovrebbe tener conto delle seguenti variabili: personale di centrale; dimensione della centrale; carichi di lavoro; adeguatezza del sistema informatico.

La quasi totalità delle C.O.118 hanno alla ricezione delle chiamate solo personale infermieristico, a cui viene riconosciuto l'intero processo comunicativo; l'infermiere comunque collabora con le altre figure professionali e tecniche impegnate nell'emergenza sanitaria, anche se rispetto ad esperienze passate(17) sembra aver assunto il ruolo principale nella gestione delle chiamate.

Solamente un numero limitato di C.O. utilizza personale con competenze avanzate riconosciute attraverso percorsi formativi post base e spesso le varie figure professionali hanno compiti e funzioni che si sovrappongono (18). Tutte le C.O. hanno protocolli e tecniche di conversazione appropriate che permettono all'operatore di ottenere la collaborazione del chiamante. Inoltre l'uso di un protocollo di intervista standardizzato permette di raccogliere tutti i dettagli pertinenti evitando il conflitto con il chiamante (19, 20), ma la scarsa padronanza delle tecniche e modalità di conduzione degli interventi telefonici, aumenta il rischio di stress e di burnout degli operatori stessi all'interno di queste strutture (21).

## Conclusioni

Il principale limite allo studio è rappresentato dal piccolo campione non perfettamente identificabile con l'intera popolazione, ma può rappresentare uno studio pilota per ulteriori approfondimenti sull'argomento.

Comunque da questo studio sono emerse alcune criticità rispetto l'organizzazione e la formazione del personale che opera nelle C.O. 118, che ha portato ad avere delle risposte poco omogenee. Occorrono quindi altre ricerche per poter capire quali interventi legislativi *in primis* e formativi possono essere attuati per permettere di ottenere una uniformità nella gestione del processo di *Dispatch*; mentre si è evidenziato che l'infermiere, all'interno delle C.O.118, è la professionalità più rappresentata, questo permette un comune linguaggio che nasce dalla medesima formazione di base; tutto ciò permette la buona riuscita del processo di *dispatch*.

## Bibliografia

- Mayer JD. Emergency medical service: delays, response time and survival. *Med Care*. 1979 Aug;17(8):818-27.  
Curka PA, Pepe PE, Ginger VF, Sherrard RC, Ivy MV, Zachariah BS. Emergency medical services priority dispatch. *Ann Emerg Med*. 1993 Nov;22(11):1688-95.

- Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni per la determinazione dei livelli di assistenza sanitaria di emergenza [http://www.ipasvi.it/archivio\\_news/leggi/166/DPR270392.pdf](http://www.ipasvi.it/archivio_news/leggi/166/DPR270392.pdf) (online, ultimo accesso 20/01/2015).
- Servizio universale e numero di emergenza "112". Risoluzione del Parlamento europeo del 5 luglio 2011 sul servizio universale e il numero di emergenza "112" <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1421833479422&uri=CELEX:52011IP0306> (online, ultimo accesso 20/01/2015).
- Cameron PA, Gabbe BJ, Smith K, Mitra B. Triaging the right patient to the right place in the shortest time. *Br J Anaesth*. 2014 Aug;113(2):226-33.
- Andersen MS, Johnsen S, Hansen A, Skjaereth E, Hansen C, Sørensen J, Jepsen S, Hansen J, Christensen E. Preventable deaths following emergency medical dispatch - an audit study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;19:22(1):74.
- Isenberg D, Cone DC, Stiell IG. A simple three-step dispatch rule may reduce lights and sirens responses to motor vehicle crashes. *Emerg Med J*. 2012 Jul;29(7):592-5.
- Leprohon J, Patel VL. Decision-making strategies for telephone triage in emergency medical services. *Med Decis Making*. 1995;15(3):240-53.
- Crouch R, Dale J. Telephonetriage—identifying the demand (Part 1) *Nurs Stand*. 1998 May 13-19;12(34):33-8.
- Crouch R, Dale J. Telephonetriage—how good are the decisions? (Part 2). *Nurs Stand*. 1998 May 20-26;12(35):33-9.
- Huibers L, Keizer E, Giesen P, Grol R, Wensing M. Nurse telephonetriage: good quality associated with appropriate decisions. *Fam Pract*. 2012 Oct;29(5):547-5.
- DeGroot HA. Patient classification systems and staffing. Part 1, problems and promise. *J Nurs Admin*. 1994;24(9):43-51.
- Forslund K. Operators experiences of emergency calls. *J Telemed Telecare*. 2004;10(5):5290-7.
- Lavrakas PJ. Telephone survey methods: Sampling, selection, and supervision (2nd ed.). *Applied social research methods series, Vol. 7*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc. (1993). ix 181 pp.
- Sistema DISPATCH della Regione Toscana. Ricezione e gestione delle richieste telefoniche di Soccorso Sanitario. Osservatorio Permanente sul Sistema di Emergenza-Urgenza <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/320308/Sistema+DISPATCH+della+Regione+Toscana+/98875504-2b4b-4251-a1df-b541c1ede7b8;jsessionid=AD4F9F2E7AB32727DC52921CD297888D.web-rt-as01-p2?version=1.0> (online, ultimo accesso 20/06/2015).
- Castrén M, Karlsten R, Lippert F, Christensen EF, Bovim E, Kvam AM, Robertson-Steel I, Overton J, Kraft T, Engerstrom L, Garcia-Castrill Riego L; Emergency Medical Dispatch expert group at the Utstein Consensus Symposium 2005. Recommended guidelines for reporting on emergency medical dispatch when conducting research in emergency medicine: the Utstein style. *Resuscitation*. 2008 Nov;79(2):193.
- Forslund K, Kihlgren M, Sorlie V. Experiences of adding nurses to increase medical competence at an emergency medical dispatch centre. *Accid Emerg Nurs*. 2006 Oct;14(4):230-6.
- Maccari C. I servizi di emergenza sanitaria territoriale (118) ed il ruolo dell'infermiere. *Italian Journal of Emergency Medicine* 2012;1(3)16-24.
- DeGroot HA. Patient classification systems and staffing. Part 1, problems and promise. *J Nurs Admin*. 1994;24(9):43-51.
- Forslund K. Operators experiences of emergency calls. *J Telemed Telecare*. 2004;10(5):5290-7.
- Meringolo P, Minacci S. Benessere degli operatori del 118 e aspetti psicosociali degli interventi. Un'indagine qualitativa in una Centrale Operativa toscana. *Psicologia della salute* 2010; (2):25-42.

## **Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. Paul R Mouncey, et al, for the ProMISe Trial Investigators. New England Journal of Medicine 2015;372:1301**

Terzo capitolo della triade dei "grandi" studi clinici randomizzati multicentrici nei quali gli Autori hanno perseguito l'obiettivo di valutare, verificare e convalidare su più ampia scala gli effetti della Surviving Sepsis Campaign (SSC), basata sui risultati del celeberrimo studio mono-centrico del 2001 di Rivers et al., che ha raccomandato l'approccio alla sepsi grave ed allo shock settico basato sulla Early Goal Directed Therapy (EGDT).

Pazienti giunti al Dipartimento di Emergenza (ED) con segni precoci di shock settico (sospetta infezione, almeno due criteri soddisfacenti la definizione di sindrome da risposta infiammatoria sistemica, ed ipotensione refrattaria o iperlattatemia) sono stati randomizzati entro 2 ore a EGDT o trattamento convenzionale (UC).

Il gruppo di intervento con EGDT prevedeva un protocollo di risuscitazione della durata di 6 ore, comprendente il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) per il monitoraggio in continuo della ScvO<sub>2</sub> (saturazione venosa centrale in ossigeno).

Nell'arco di poco meno di 3 anni e mezzo sono stati sottoposti a screening 6192 pazienti da 56 differenti ED in Inghilterra; 1243 casi sono stati inclusi nell'analisi, e di questi 623 nel gruppo EGDT e 620 nel gruppo UC.

Interessante vedere nel dettaglio alcuni aspetti tra i tanti risultati proposti:

- il bolo endovena di fluidi somministrato prima della randomizzazione (tra EGDT e UC) è risultato del tutto simile tra i due gruppi;
- tutti i casi hanno ricevuto somministrazione della terapia antibiotica prima della randomizzazione;
- all'incirca i 2/3 dei pazienti, con tasso sovrapponibile nei due gruppi, sarebbero stati ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (ICU) dal ED se non fossero stati arruolati nello studio;
- l'adesione al protocollo EGDT nei suoi diversi punti è stata estremamente elevata (86-95%), con ricorso più frequente rispetto al gruppo UC di CVC, fluidi endovena, farmaci vasoattivi e trasfusione di eritrociti;
- un CVC ed un catetere arterioso, per quanto non mandatori, sono stati posizionati anche in più della metà dei casi nel gruppo UC;
- la mortalità a 90 giorni non è risultata differente tra i due gruppi: 29.5% nel gruppo EGDT, 29.2% nel gruppo UC;
- il tasso di mortalità complessivo è risultato inferiore al previsto (circa 40%);
- eventi avversi si sono verificati nel 4.8% dei casi EGDT e 4.2% dei casi UC;
- la probabilità che la EGDT sia costo-efficace risulta inferiore al 20%;
- l'effetto della EGDT non risulta differente in specifici sottogruppi di pazienti.

Quindi, in contrasto con lo studio di Rivers, da questo lavoro non emerge che la EGDT sia capace di ridurre in modo significativo la mortalità dovuta a shock settico.

Mi sembra però evidente come sia un altro l'aspetto che merita di essere sottolineato: negli ultimi 15 anni il trattamento della sepsi, che in precedenza era indiscutibilmente stato un argomento negletto nella medicina in generale ed in particolare in quella di emergenza-urgenza, ha subito enormi cambiamenti in senso migliorativo.

Quello che in questo studio viene considerato UC è qualcosa che in precedenza era tutt'altro che standardizzato e condiviso.

La grande attenzione che oggi finalmente dedichiamo alla sepsi, al suo sospetto, al riconoscimento, inquadramento e trattamento precoci (in particolare il bolo di fluidi e la terapia antibiotica), l'elevato tasso di ricovero in ambiente intensivo, portano ad una riduzione evidente, come emerge anche in questo singolo studio, del tasso di mortalità previsto.

Ciò che si può inoltre desumere con chiarezza è che protocollare rigorosamente il monitoraggio continuo della ScvO<sub>2</sub> non sia di per sé in grado di migliorare l'esito della EGDT.

## **Should Triple Rule-Out CT Angiography Be Used in Patients With Suspected Acute Coronary Artery Disease, Aortic Dissection, or Pulmonary Embolus? Adaira Landry, Alex Koyfman. *Annals of Emergency Medicine* 2015;65:216**

Nella sezione "Systematic Review Snapshot" di *Annals of Emergency Medicine* viene affrontato il tema dell'accuratezza della "Triple rule out" (TRO) angio tomografia computerizzata (CTA).

Sono stati analizzati dagli Autori 11 studi, tra i quali un solo trial clinico randomizzato, che hanno incluso 791 pazienti sottoposti a TRO-CTA, e 2748 pazienti valutati con differenti modalità diagnostiche. La maggior parte di questi studi non è in grado di fornire informazioni di rilevanza clinica per i Medici d'Urgenza, essendo ben 8 di essi focalizzati sui soli aspetti tecnici della TRO-CTA.

Nell'inquadramento in emergenza del dolore toracico, la CTA coronarica si è dimostrata accurata e con elevato valore predittivo negativo, per quanto non in grado di confermare o escludere la presenza di altre patologie in diagnosi differenziale

La TRO-CTA è utilizzata per stabilire la diagnosi di sindrome coronarica acuta (ACS), embolia polmonare (PE) o dissezione aortica (AD) con un unico test di diagnostica per immagini.

La TRO-CTA si è dimostrata estremamente accurata per la diagnosi di coronaropatia, permettendo nel setting del Dipartimento di Emergenza di suggerire una probabile ACS.

Lo scarsissimo numero di casi che hanno ricevuto diagnosi differente da quella di coronaropatia (8 di PE, nessuno di AD) fa sì che non sia possibile ad oggi valutare in alcun modo la performance della TRO-CTA in queste diverse condizioni.

Se ne conclude come, a tutt'oggi, la TRO-CTA si sia dimostrata accurata per identificare una coronaropatia, mentre non vi sia evidenza per raccomandarne l'utilizzo al fine di diagnosticare la AD e la PE.

## **Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini. *European Respiratory Journal* 2015;45:1142**

Stato dell'arte sull'embolia polmonare (PE), punto della situazione di validissima portata didattica e con una preziosa bibliografia di riferimento; merita di essere letto integralmente.

Gli Autori focalizzano l'attenzione sulla fisiopatologia della PE, sulla stratificazione del rischio alla presentazione clinica e sul ricorso ai nuovi anticoagulanti (NAC).

In riferimento alla terapia, nella PE l'obiettivo iniziale del trattamento è di ridurre il tasso di mortalità e di recidiva precoce; successivamente la terapia a lungo termine mira a diminuire le recidive tardive.

Gli Autori confrontano i dati disponibili in letteratura, in particolare per efficacia e rischi, relativi ai diversi trattamenti anticoagulanti, soprattutto (ma non solo) in riferimento alla fase acuta della PE:

dall'eparina non frazionata (UFH) in grado di ridurre significativamente la mortalità;

- alle eparine a basso peso molecolare capaci di ridurre (in modo non statisticamente significativo) sia le recidive di tromboembolismo venoso sintomatiche sia gli episodi di sanguinamento maggiore (ma senza differenze in termini di mortalità) in confronto alla UFH;
- al fondaparinux, somministrato una volta al dì, ed altrettanto sicuro ed efficace rispetto alla UFH;
- all'idraparinux, somministrato una volta alla settimana, che non ha dimostrato evidenza di non-inferiorità per efficacia;
- ai trombolitici, in grado di ottenere una più rapida risposta in termini di ri-perfusione, che nei pazienti emodinamicamente instabile si sono dimostrati in grado di ridurre sia le recidive di PE che la mortalità rispetto alla sola eparina;
- agli antagonisti della vitamina K (VKA), farmaci di scelta per la terapia a lungo termine, data la possibilità di somministrazione per via orale;

- ai NAC, sia anti-trombina (dabigatran) che anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), inibitori sintetici, diretti, selettivi e reversibili che agiscono su specifici momenti della cascata della coagulazione, somministrati a dose fissa, con effetto più facilmente prevedibile e gestione più semplice rispetto agli VKA.

Viene quindi approfondita l'analisi nel dettaglio ed il confronto secondo i dati emersi, per efficacia e sicurezza, dai principali lavori pubblicati in letteratura sui NAC nella PE (escludendo dall'analisi e dal confronto i pazienti con instabilità emodinamica e/o quelli trattati con trombolisi):

- per il rivaroxaban, alla dose dapprima di 15 mg 2 volte al dì, poi di 20 mg al dì in un'unica somministrazione, senza pre-trattamento con eparina, lo studio EINSTEIN-PE di confronto con enoxaparina o fondaparinux seguiti da VKA;
- per il dabigatran, 150 mg 2 volte al dì dopo iniziale trattamento con eparina, gli studi RE-COVER I e II di confronto con il warfarin;
- per l'apixaban (10 mg 2 volte al dì per 7 giorni, poi 5 mg 2 volte al dì) lo studio AMPLIFY di confronto con enoxaparina seguita da VKA;
- per l'edoxaban (60 mg una volta al dì; 30 nei soggetti a rischio di sovradosaggio) lo studio HOKUSAI di confronto con warfarin.

Tra i tanti risultati degni di nota, va sottolineato come, in riferimento alla scelta di un trattamento con NAC rispetto ad un altro secondo stratificazione del rischio (esclusi i casi di instabilità emodinamica, ad esempio nei pazienti con evidenza laboratoristica o strumentale di disfunzione ventricolare dx) nessuno studio abbia sino ad oggi avuto potere sufficiente per fornire raccomandazioni condivisibili su larga scala.

## **Asymptomatic Bacteriuria, What Are You Treating? Jennifer Weiskopf, Serena Scott. JAMA Internal Medicine 2015;175:344**

A partire da un caso clinico affrontato sin dall'accesso di un Paziente nel Dipartimento di Emergenza, nella sezione "Less is More" del JAMA of Internal Medicine, gli Autori affrontano i pro ed i contro del trattamento della batteriuria asintomatica (ABU) con antibiotici.

La batteriuria è definita nei soggetti di genere maschile dalla presenza di almeno 100mila unità formanti colonie (CFU) del medesimo micro-organismo isolate da un singolo campione incontaminato di urine; nelle femmine è necessario confermare la diagnosi su almeno 2 campioni; negli individui portatori di catetere vescicale è sufficiente la presenza di oltre 100 CFU.

Si definisce la diagnosi di ABU quando, in presenza di criteri sopra esposti, i Pazienti non mostrino alcun sintomo genito-urinario suggestivo di infezione.

Alcune popolazioni particolari, quali le femmine in corso di gravidanza (al fine di ridurre il rischio di pielonefrite materna, di parto prematuro e di scarso peso alla nascita) ed i pazienti sottoposti a procedure urologiche che ne interessino la mucosa (ad esempio la resezione trans ureterale della prostata), sono di frequente state sottoposte a screening ed a trattamento di ABU con beneficio.

Altri studi ad oggi disponibili negli adulti (includendo sottogruppi e popolazioni di particolare interesse ed attenzione quali le femmine non in gravidanza, gli anziani sia maschi che femmine, i pazienti istituzionalizzati portatori o meno di catetere vescicale) non mostrano invece alcun beneficio nel trattare le ABU con antibiotici, e talora ne hanno dimostrato invece un danno.

L'aumentato rischio di infezione delle vie urinarie (UTI) nei soggetti con ABU è spesso collegato a fattori dell'ospite che ne favoriscono la colonizzazione batterica, il che non significa necessariamente che il ceppo sia destinato a diventare virulento. Trattare questi casi con antibiotici aumenta il rischio di infezioni resistenti e non porta ad alcun beneficio obiettivamente.

Un recente studio svolto su femmine sessualmente attive ha mostrato come la presenza di ABU possa addirittura essere protettiva.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha documentato, nei casi di ABU trattati con antibiotici, un "number needed to harm" di 2 a 10; tra gli eventi avversi riportati vi sono in particolare l'aumento delle resistenze batteriche, le sovrinfezioni, e le complicanze legate al Clostridium difficile.

Si evidenzia inoltre come l'impatto clinico della decisione sul trattare o meno la ABU con antibiotici riguardi sia il singolo paziente, ma anche sull'estensione delle resistenze antibiotiche e sull'aumento dei costi relativi alle cure. Negli ultimi anni sta progressivamente aumentando la sensibilizzazione su questi argomenti, anche in Medicina d'Urgenza, ed il dibattito su di un più corretto utilizzo degli antibiotici (sia in senso "quantitativo" che "qualitativo") si sta sviluppando in modo trasversale e multidisciplinare.

## **D-Dimer and the Workup of Pulmonary Embolism. A Teachable Moment. Charlie Wray. JAMA of Internal Medicine 2015;175:14**

In questo estratto della rubrica "Less is more" del JAMA of Internal Medicine, l'Autore coglie l'occasione per ricordarci quanto le principali linee guida raccomandano riguardo al più appropriato iter diagnostico da seguire nel sospetto di embolia polmonare (PE).

Anche nel Dipartimento di Emergenza (ED), come primo atto del percorso diagnostico va sempre stabilito il profilo di rischio, secondo la valutazione clinica della probabilità che lo specifico Paziente possa essere affetto da PE in quello specifico momento (usualmente secondo lo score di Wells o il Geneva score rivisitato); ciò va sempre stabilito prima di ricorrere alla diagnostica per immagini.

Fatto questo, nei casi che risultino a bassa probabilità di PE, e per cui il test del D-dimero risulti negativo, non vi è indicazione a procedere ad ulteriori test diagnostici.

È invece emerso da studi ben noti in letteratura come queste raccomandazioni siano seguite in ED in una percentuale insufficiente di casi.

Il rischio, nel procedere automaticamente con un'angio-tomografia computerizzata, è quello di riscontrare "incidentalomi", confondenti e distraenti rispetto al reale motivo che ha indotto l'accesso del Paziente al ED, e quindi di innescare un vero e proprio "circolo vizioso" di esami e di trattamenti (inopportuno ricovero ospedaliero, esposizione ripetuta ad elevate dosi di radiazioni, inappropriate terapie farmacologiche, ecc.) inutili, costosi e potenzialmente dannosi, esacerbando contemporaneamente reazioni protratte di ansia e preoccupazione relative alle altre diagnosi poste.

## **In patients presenting with an exacerbation of COPD can a normal venous blood gas $PCO_2$ rule out arterial hypercarbia? Mark Woods, David Hodgson. Emergency Medicine Journal 2015;32:251**

Nella rubrica "Best Evidence Topic Reports" ci si occupa di un argomento di interesse piuttosto specifico per il Medico d'Urgenza.

Sappiamo come e quanto l'emo-gas-analisi arteriosa sia essenziale nell'inquadramento della riacutizzazione di bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, tanto da essere diventata parte delle indagini di routine al riguardo. Allo stesso modo sappiamo quanto le possibili complicanze del prelievo arterioso (prima fra tutte il dolore ad esso più o meno inevitabilmente correlato) impongano un attento bilancio tra rischi e benefici ogni volta che si decida di ricorrere a questa procedura.

Gli Autori hanno selezionato e valutato 11 studi ritenuti di qualità sufficiente per poter concludere che, quando la  $PaCO_2$  venosa sia "normale" (cioè al di sotto del limite di normalità), si possa escludere la presenza di ipercapnia arteriosa.

Gli Autori stessi suggeriscono anche che, procedendo alla sola gas-analisi venosa evitando quella arteriosa, il problema relativo alla mancanza del dato della  $PaO_2$  possa essere "surrogato" dal ricordo al dato non-invasivo della pulsossimetria, tenendo in considerazione, inoltre, il fatto che le linee guida della British Thoracic Society raccomandino proprio il valore di  $SpO_2$  (e non di  $PaO_2$ ) come target dell'ossigeno-terapia.

Riassunto, recensione e commento a cura di *Rodolfo Ferrari*. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso. Policlinico Sant'Orsola – Malpighi. Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna.