

volume 8
ISSUE 4

2020 luglio-agosto



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Michele Meschi

Supervisor Editor
Roberto Nardi

L'Area Critica di Medicina Interna

Guest Editor: Francesco Ventrella

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Dario Manfellotto, Roma, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PAST PRESIDENT

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

SEGRETARIO

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

Ada Maffettone, *Napoli, Italy*

Claudia Tieri, *Bari, Italy*

TESORIERE

Giorgio Ballardini, *Rimini, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Ombretta Para, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI ISTITUZIONALI

Claudio Santini, *Roma, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI CON LE REGIONI

Alberto Fortini, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE EVENTI E INIZIATIVE SPECIALI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

EDITOR IN CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

RESPONSABILE DEI

**QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE
EDIZIONI ON LINE**

Michele Meschi, *Borgo Val di Taro (PR), Italy*

SUPERVISOR EDITOR DEI

QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

WEB MANAGER E CONTENT EDITOR

Giuseppe Oteri, *Milano, Italy*

Davide Ghilardi, *Milano, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

DPO

Alba Sciascera, *Magenta (MI), Italy*

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana, *Biella, Italy*

Salvatore Di Rosa, *Palermo, Italy*

Ido Iori, *Reggio Emilia, Italy*

Giovanni Mathieu, *Pinerolo (TO), Italy*

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

COORDINATORE

David Terracina, *Roma, Italy*

SEGRETARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

DIRETTORI DEL DIPARTIMENTO DELLA RICERCA CLINICA FADOI

Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*
Fulvio Pomerio, *Savigliano (CN), Italy*

DIRETTORI DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*
Roberta Re, *Novara, Italy*

COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DELEGATI SOCIETÀ SCIENTIFICHE COLLEGATE

FISM Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*
SIF Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*
Consulta Mauro Campanini, *Novara (MI), Italy*
cardiovascolare Michele Stornello, *Siracusa, Italy*
SIIA e ISO Michele Stornello, *Siracusa, Italy*
Arcangelo Iannuzzi, *Pomigliano d'Arco (NA), Italy*
EFIM Antonio Brucato, *Milano, Italy*
Lorenza Lenzi, *Pomarolo (TN), Italy*
Choosing wisely Roberto Frediani, *Chieri (TO), Italy*

PROGETTI SPECIALI

AGGIORN@FADOI

Giuliano Pinna, Marco Grandi

PROGETTO NUOVE TECNOLOGIE

Francesco Nasso, Flavio Tangianu

PROGETTO MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi

PROGETTO COMPETENCE

Flavio Tangianu

PROGETTO GOVERNANCE

Stefano De Carli, Andrea Montagnani, Fabrizio Colombo

PROGETTO HOSPITALIST

Francesco Orlandini

PROGETTO FINE VITA

Mauro Carbone, Fabio Gilioli

PROGETTO GASTROENTEROLOGIA e FEGATO

Luca Fontanella, Paola Piccolo, Franco Radaelli, Giancarlo Parisi

PROGETTO NUTRIZIONE CLINICA

Roberto Riscato, Luciano Tramontano

PROGETTO MALATTIE INFETTIVE/ANTIBIOTICI

Claudio Santini, Massimo Giusti, Marco Falcone

PROGETTO ECOGRAFIA INTERNA

Francesco Cipollini, Nicola Mumoli

PROGETTO MALATTIE RARE

Antonio Brucato, Antonella Paradiso

PROGETTO BPCO/NIV

Marco Candela, Giuseppe De Mattheis, Francesco Ventrella

PROGETTO TROMBOSI

Mauro Silingardi, Matteo Giorgi Pierfranceschi, Pierpaolo Di Micco

PROGETTO SDO

Giovanni Mathieu

PROGETTO TRIAL

Giancarlo Agnelli, Antonio Ceriello, Leo Fabbri, Claudio Ferri,
Franco Radaelli, Paolo Verdecchia

PRESIDENTE ANÍMO

Gabriella Bordin, *Castelfranco Veneto (TV), Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'AREA CRITICA DI MEDICINA INTERNA

Guest Editor: *Francesco Ventrella*

RASSEGNE

L'evoluzione organizzativo-funzionale della Medicina Interna: l'Area Critica di terapia semintensiva - valore innovativo e mission	1
F. Ventrella, S. Ventrella, A. Greco	
Emogasanalisi ed ossigenoterapia controllata in Area Critica di Medicina Interna	13
M. Pipino, A. Paglia, R.F.P. Bufo, A. Mascolo	
Edema polmonare acuto e CPAP	21
C. Tieri, C. Di Gennaro, F. Ventrella	
La ventilazione non invasiva in Area Critica di Medicina Interna	32
S. Cicco, L. Iamele, F. Ventrella	
Il monitoraggio multiparametrico in Area Critica di Medicina Interna . .	40
A. Greco, A. Castrovilli, R. Gargano, F. Ventrella	
Ecografia <i>bed-side</i> in Area Critica di Medicina Interna	47
S. Cappello, M. Micati	
Protocolli di trattamento dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato critico	59
M. Errico, G.P. Sorice	
Alterazioni dell'acqua e del sodio nei pazienti critici	70
A. Belfiore, C. Stasi, C. Appice, X. Mersini	
Le alterazioni della potassiemia nel paziente critico di Medicina Interna . .	85
M. Graziuso	
L'ictus ischemico: inquadramento e selezione per la trombolisi. Gestione delle gravi complicanze acute: coma, crisi ipertensiva, iperpiressia, turbe della deglutizione, convulsioni.	91
C. Coppola, B. Farneti, F. Girolamo, G. Rinaldi, F. Ventrella	
Lo shock in Area Critica di Medicina Interna	104
M. Dagostino, A. Greco	
L'embolia polmonare in Area Critica di Medicina Interna	112
F. Mastroianni, F. Ventrella	

L'evoluzione organizzativo-funzionale della Medicina Interna: l'Area Critica di terapia semintensiva - valore innovativo e mission

Francesco Ventrella,¹ Serena Ventrella,¹ Antonio Greco²

¹Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG); ²Geriatrics, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Introduzione

Oggi la Medicina interna si trova di fronte alla sfida di rinnovare le proprie tradizionali organizzazione e 'mission', per adeguarsi alle disposizioni di appropriatezza nell'uso degli ospedali: il ricovero ordinario è destinato all'assistenza di pazienti acuti più gravi, non gestibili in altri setting assistenziali. Il gestione di questi pazienti necessita di livelli assistenziali elevati, differenti da quelli derivanti dalla concezione della Medicina interna come specialità 'di base' e che richiedono un nuovo assetto organizzativo al passo con i tempi.¹

In relazione al progressivo aumento dei pazienti ad elevata complessità che afferiscono alle Unità Operative (UO) di Medicina Interna, molto frequentemente anche in condizione di instabilità clinica, in numerosi ospedali è stato attivato un settore ad alta intensità di cura all'interno delle UO di Medicina.^{2,3} Questo tipo di organizzazione è volta principalmente a migliorare l'efficacia e l'efficienza dell'assistenza medica, prevenendo ed evitando il disallineamento tra il bisogno di assistenza e l'offerta disponibile in termini di intensità di cura erogabile nell'UO di assistenza del paziente.

In questo contesto particolarmente sfidante è la gestione dei pazienti 'mediamente critici', quelli, cioè, che richiedono un frequente monitoraggio dei segni vitali e/o interventi diagnostico-terapeutici e/o di nursing impegnativi, ma non necessitano di un monitoraggio invasivo.⁴ Quindi presentano bisogni assistenziali maggiori di quelli forniti in un reparto 'tradizionale',

pur non necessitando di cure intensive in senso stretto. In realtà tali pazienti possono avere una diversa destinazione in fase di ricovero, influenzata dall'assetto organizzativo dell'ospedale (Figura 1). A volte sono ricoverati nelle Unità Operative di Rianimazione o Unità di Terapia intensiva (UTI), dove ricevono un eccesso di prestazioni e di monitoraggio, di cui non hanno effettivamente bisogno. Ciò si traduce in evidente spreco di risorse (cosiddetto 'effetto pavimento'):⁵ fino al 19% circa dei pazienti ricoverati in UTI presenta un basso rischio di mortalità (mediamente dello 0,3%) e solo il 28,6% riceve prestazioni specifiche di terapia intensiva nel primo giorno di ricovero.⁶

Altra alternativa è il ricovero dei pazienti 'mediamente critici' nei comuni reparti di degenza per acuti, dove però creano un effetto distorsivo, in quanto attraggono la gran parte delle risorse assistenziali, sottraendole agli altri pazienti, pur ricevendo un'assistenza inferiore alle loro necessità (cosiddetto 'effetto tetto');⁵ tali reparti, infatti, non sono sufficientemente attrezzati per l'adeguata gestione di tale tipologia di pazienti. Ne consegue minore probabilità di sopravvivenza a breve termine rispetto al ricovero in terapia intensiva.^{7,8}

Tale problematica interessa frequentemente le Unità Operative di Medicina interna, che, a causa della limitata disponibilità di posti letto di Rianimazione, accolgono spesso pazienti in condizioni critiche. Ciò vale ancor più per la gestione dei pazienti 'cronicamente critici',⁹ oggi sempre più numerosi grazie al miglioramento di capacità e livello assistenziali, che consentono di mantenere in vita pazienti altrimenti destinati a morte precoce, senza tuttavia poter evitare la necessità di prosecuzione a lungo termine di misure assistenziali di alta complessità ed impegno tecnico.

L'Area Critica di Medicina Interna

Il miglior approccio a questa problematica è quello della 'Progressive Patient Care', modello che ha la finalità di raggruppare i pazienti secondo il grado di

Corrispondente: Francesco Ventrella, Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia.
E-mail: f.ventrella@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):1-12

complessità¹⁰ con collocazione del paziente nel setting di cura più appropriato (Figura 1).

L'aspetto più importante di tale approccio, sia in termini clinici che di costo/efficacia, sta nella realizzazione di aree di assistenza ospedaliera di tipo semintensivo, a cui destinare la quota di pazienti in condizioni critiche, ma non tanto gravi da necessitare di ricovero in UTI.¹¹

La denominazione di tali aree nel mondo è stata varia: *Intermediate Care Unit* (IMCU), *Transitional Care Unit* (TCU), *High Dependence Unit* (HDU), *High Care Unit* (HCU), e, in Italia, Area critica o U.O. di Terapia semintensiva. Esse, pur nella variazione organizzativa nei diversi paesi per numero di posti letto, rapporto infermieri/pazienti, dotazione e qualificazione del personale medico,^{12,13} sono generalmente meno costose rispetto alle UTI, principalmente a causa del diverso rapporto infermiere/pazienti (nelle UTI 1:1 o 1:2, mentre nelle aree semintensive 1:4). La riduzione dei costi, senza conseguenze negative sull'outcome dei pazienti, è obiettivo importante nei diversi sistemi sanitari nazionali e può essere perseguito più

agevolmente attraverso un migliore equilibrio tra utilizzo ragionevole delle risorse e offerta di cure di appropriata intensità, poiché l'alternativa al ricovero in UTI non è più lo standard assistenziale del comune reparto di degenza, ma quello più elevato dell'area semintensiva.¹⁴ Ne consegue un beneficio complessivo per la società.¹⁵

In Italia le prime esperienze di organizzazione dell'intero ospedale per livelli di intensità di cura si sono attuate in regione Toscana.¹⁶ Le analisi SWOT di tali esperienze hanno, tuttavia, consentito di evidenziare diverse criticità applicando l'organizzazione per livelli di intensità di cure all'ospedale nel suo complesso, sostituendo così la strutturazione per Unità Operative di specialità: perdita di identità delle diverse equipe specialistiche con predisposizione a frequenti conflittualità, mancanza di chiarezza sulle responsabilità di gestione del paziente, incertezza sul ruolo dei diversi specialisti e delle diverse figure professionali, difetti di comunicazione fra medici e infermieri e tra personale sanitario e pazienti/famigliari, rischio di interruzioni della con-

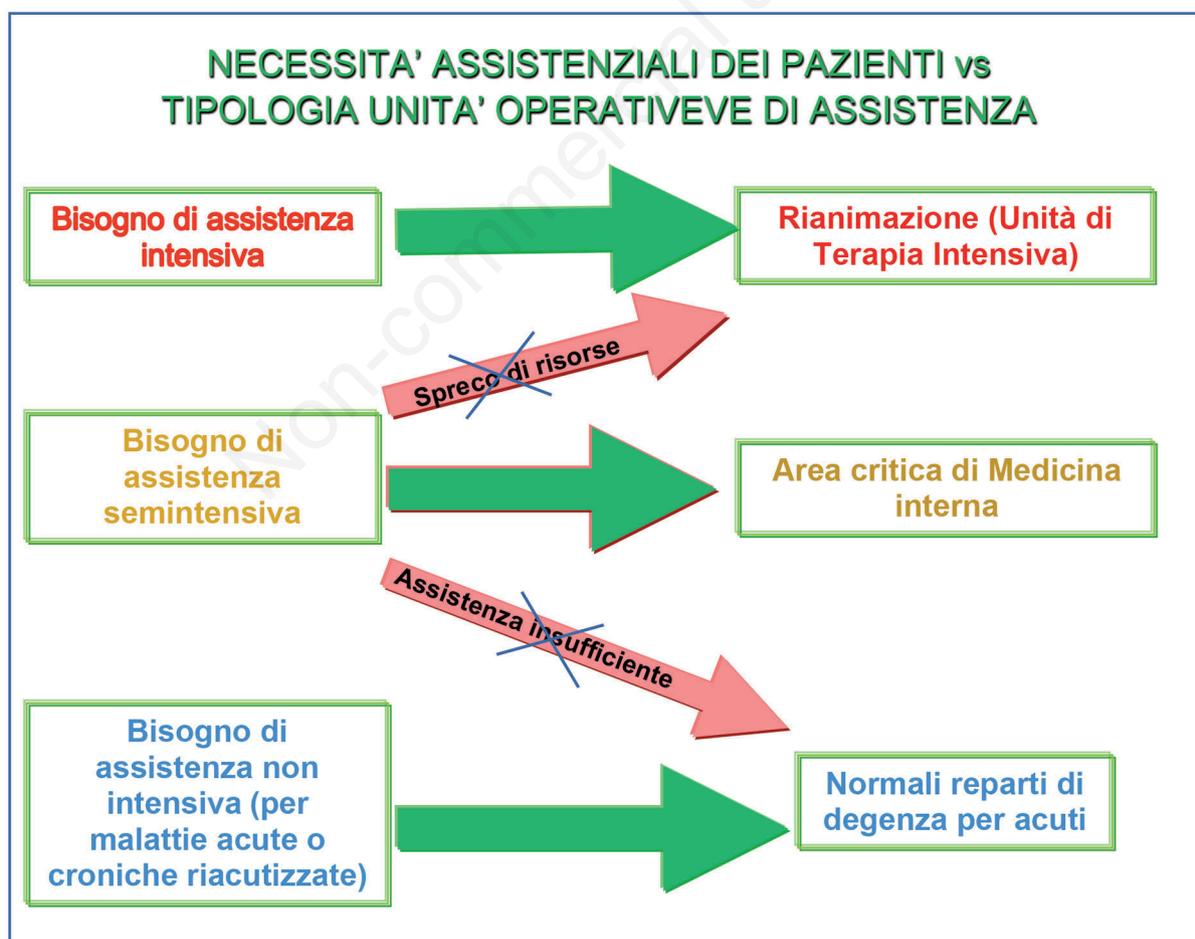


Figura 1. Corretta allocazione dei pazienti in base alle diverse necessità assistenziali (livelli di cura) per evitare spreco di risorse ed effetti distorsivi sull'assistenza.

tinuità assistenziale, ecc. Tutto ciò può rappresentare minaccia non solo per i pazienti, ma anche per il personale e per il modello organizzativo stesso.⁵ Applicando, invece, l'organizzazione per livelli di intensità di cure all'interno dell'Unità Operativa Complessa o del Dipartimento di Medicina interna, molti dei suddetti problemi vengono superati, grazie all'unicità della direzione ed alla completa integrazione del personale. In questo tipo di organizzazione si colloca perfettamente la creazione dell'*Area critica di Medicina interna* con posti letto monitorati di terapia semintensiva.¹⁷ L'organizzazione della Struttura Complessa di Medicina interna per livelli di intensità di cure consente di evitare le criticità sopra descritte, conservando i vantaggi del nuovo modello organizzativo:^{5,18} i) flessibilità nella selezione dei pazienti e nei tempi di gestione, con migliore rapporto costo-efficacia rispetto alla rianimazione e con minore esposizione alle complicanze tipiche del ricovero in quest'ultima; ii) creazione di uno step intermedio tra le rianimazioni ed i comuni reparti di degenza, che possono più agevolmente trasferire in area critica pa-

zienti che presentano peggioramento delle funzioni vitali nel corso della degenza (step up), ma non tale da necessitare di terapia intensiva propriamente detta (Figura 2); iii) maggiori possibilità di trasferimento dalle rianimazioni all'area critica di pazienti ancora in fase di svezzamento (step down), consentendo un '*svezzamento progressivo*' per una migliore gestione della criticità conseguente allo spostamento del paziente al di fuori della rianimazione¹⁹ (Figura 2); iv) maggiore accettazione da parte del paziente di un setting assistenziale meno aggressivo, meno rigido e più aperto; v) garanzia di un alto setting assistenziale pur con meno infermieri rispetto alle rianimazioni (rapporto infermieri/pazienti 1:4 vs 1:1 o 1:2).

Un recente studio italiano^{20,21} ha dimostrato che, riorganizzando l'UO di Medicina interna per intensità di cure, si ottengono, rispetto alla precedente organizzazione standard, significativi miglioramenti di outcome: riduzione sia della mortalità intraospedaliera precoce (entro 72 ore dal ricovero) che della mortalità intraospedaliera totale; riduzione dell'incidenza di trasferimenti urgenti in terapia intensiva (step-up); au-

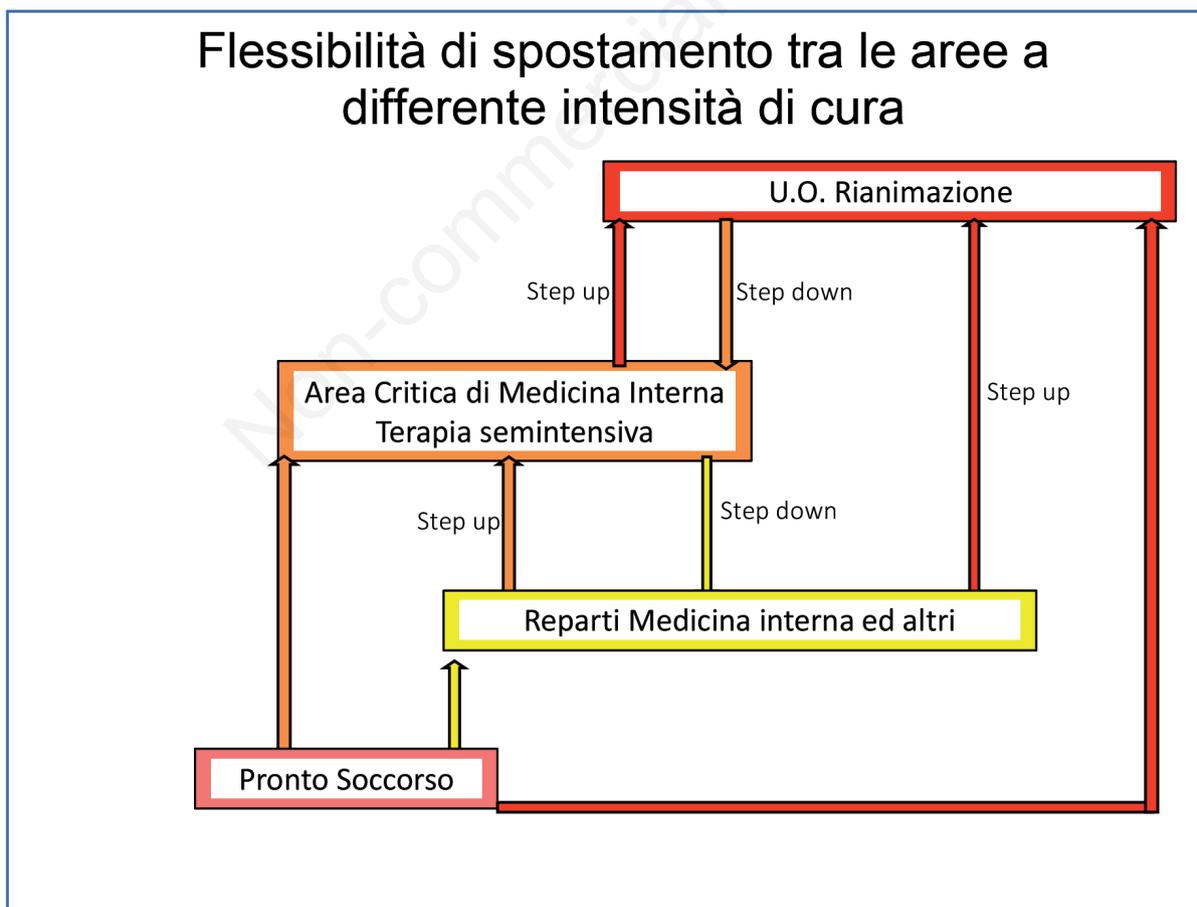


Figura 2. Dinamica delle possibilità di trasferimento/spostamento del paziente tra le aree a differente intensità di cura (modificato da Ventrella e Fortunato, 2020).¹⁷

mento dei trasferimenti dalla rianimazione in Medicina interna (step-down).

La disponibilità di un livello assistenziale semintensivo, in cui trasferire i pazienti ancora in fase di svezzamento, consente alle UO di rianimazione di poter gestire con maggior sicurezza la pressione di liberare i propri posti letto, evitando il trasferimento troppo precoce dalle terapie intensive ai comuni reparti. Si ritiene che questa sia la spiegazione di quanto dimostrato in uno studio multicentrico europeo:²² negli ospedali in cui è presente una U.O. di terapia semintensiva la mortalità ospedaliera dei pazienti ricoverati in UTI (valutata fino alla dimissione dall'ospedale) è più bassa rispetto agli ospedali privi di U.O. di terapia semintensiva.

È stato stimato che la dimissione dalle UTI con trasferimento verso le Aree semintensive (invece che verso i comuni reparti di degenza) porti molteplici miglioramenti degli outcome: riduzione del tasso di mortalità ospedaliera del 70%, riduzione del tasso di riammissione in UTI del 67,7%, riduzione del tasso di

ricoveri ripetuti in ospedale del 52% e diminuzione della degenza ospedaliera del 34%.²³

I vantaggi ed i possibili rischi del progetto di realizzazione dell'area critica di Medicina interna, sono riassunti in Tabella 1, che riporta i risultati dell'analisi SWOT, con evidenza dei punti di forza (*Strengths*), delle debolezze (*Weaknesses*), delle opportunità (*Opportunities*) e delle minacce (*Threats*).

Individuazione del paziente critico

In letteratura esistono diverse definizioni di 'paziente critico', che comunque riconducono ad un soggetto, in cui sia compromessa una o più delle funzioni vitali, quali respiro, circolo, coscienza, oppure nel quale siano presenti alterazioni respiratorie, metaboliche, circolatorie o neurologiche potenzialmente evolutive.

Le Linee guida dell'*American College of Critical Care Medicine della Society of Critical Care Medicine*,⁴ riprese anche in Italia,¹⁶ definiscono i criteri di

Tabella 1. Matrice SWOT: punti di forza (*Strengths*), debolezze (*Weaknesses*), opportunità (*Opportunities*) e minacce (*Threats*) del progetto di attivazione dell'Area Critica di Medicina interna (da Ventrella e Fortunato, 2020).¹⁷

Punti di forza (*Strengths*)

- Fornisce una risposta concreta all'incremento sia della complessità clinica di pazienti con elevati gradi di instabilità, sia delle necessità assistenziali dovute alla significativa presenza di numerose comorbidità
- Flessibilità organizzativa con facilità di collocazione e dei tempi di gestione del paziente nel setting di cura più appropriato con migliore rapporto costo-efficacia rispetto alla rianimazione e con minore esposizione alle complicanze tipiche del ricovero in quest'ultima
- Centralità dei bisogni assistenziali del paziente e vision olistica dell'assistenza
- Unicità della direzione della struttura nei diversi livelli di intensità di cure e completa integrazione del personale
- Distribuzione delle risorse infermieristiche in base all'intensità assistenziale dal punto di vista sia quantitativo (rapporto infermieri/pazienti) sia qualitativo
- Possibilità di riduzione dei costi operativi dell'ospedale senza sacrificare l'outcome dei pazienti principalmente a causa della minore rapporto infermiere/paziente rispetto alle UTI
- Riduzione degli accessi impropri in UTI, con migliore utilizzazione dei loro posti letto
- Maggiori possibilità di trasferimento dalle rianimazioni all'area critica di pazienti ancora in fase di svezzamento (step-down)
- Maggiore accettazione da parte del paziente di un setting assistenziale meno aggressivo, meno rigido e più aperto
- Garanzia di un alto setting assistenziale pur con meno infermieri rispetto alle rianimazioni (in area critica rapporto infermieri/pazienti è solitamente di 1:4)

Punti di debolezza (*Weaknesses*)

- La forte innovazione organizzativa ed assistenziale può suscitare resistenza al cambiamento di ruolo da parte di alcuni dirigenti medici abituati alla mission tradizionale delle UO di Medicina interna
- Necessità di un leader forte e riconosciuto dal team per implementare nel concreto il cambiamento
- Serve una gestione operativa molto forte capace di organizzare procedure e processi innovativi
- Non è attuabile da subito in tutte le UU.OO. di Medicina interna, ma richiede un'esperienza già acquisita nella gestione del paziente critico e, soprattutto, nell'uso della ventilazione polmonare non invasiva
- Possibile scetticismo da parte della direzione strategica e/o di altri specialisti ospedalieri nei confronti della professionalità degli internisti nel campo della terapia semintensiva
- Difficoltà di ottenere il riconoscimento di una congrua dotazione aggiuntiva di personale

Opportunità (*Opportunities*)

- Importante occasione di evoluzione professionale e formativa degli specialisti in Medicina interna
- Valorizzazione del personale infermieristico
- Formazione integrata medico-infermieristica
- Guadagno di immagine delle UU.OO. di Medicina interna e rivalutazione del loro ruolo nell'ambito del presidio ospedaliero

Minacce (*Threats*)

- Possibili conflitti con i rianimatori e conseguente rischio di 'scaricare' sull'UO di Medicina carichi assistenziali propri delle UTI
- Possibili conflitti con pneumologi e cardiologi (già gestori di reparti/letti dedicati a pazienti critici)
- Rischio che all'attivazione dei posti letto di terapia semintensiva non si accompagni necessariamente l'assegnazione di una dotazione organica aggiuntiva con conseguente impossibilità di assicurare adeguati livelli assistenziali

ammissione e di dimissione di pazienti adulti nelle Unità di terapia semintensiva, sinteticamente riconducibili ai seguenti:

Criteri di ammissione

1. Insufficienza acuta o riacutizzata di un organo con funzione respiratoria autonoma (da non intubare)
2. Pazienti che necessitano di monitoraggio (di base, respiratorio, neurologico, renale, metabolico)
3. Pazienti post intensivi non ancora assistibili in degenza ordinaria (step-down dalle rianimazioni)

Criteri di dimissione

1. Pazienti stabilizzati che non richiedono più supporto attivo d'organo
2. Pazienti che non richiedono più uno stretto monitoraggio
3. Pazienti che richiedono un aumento del livello di intensità di cure (step-up verso le rianimazioni).

Sulla base di tali indicazioni, possiamo individuare le patologie che più frequentemente giustificano il ricovero in Area critica di Medicina interna:

- insufficienza respiratoria acuta o cronica-riacutizzata
- insufficienza cardiaca grave/edema polmonare acuto
- sepsi severa ed eventualmente shock settico senza indicazione immediata ad intubazione oro-tracheale
- urgenze metaboliche (chetoacidosi diabetica, sindrome iperglicemica iperosmolare, gravi turbe idro-elettrolitiche, encefalopatia epatica grave ed altre encefalopatie metaboliche, ecc.)
- ictus cerebrale grave non trombolisabile (che non ha trovato collocazione in stroke unit)
- grave ipotensione con shock.

Al fine di individuare in maniera oggettiva e precoce (già in Pronto Soccorso) i pazienti con un livello di compromissione delle funzioni vitali tale da giustificare il ricovero in Unità di terapia semintensiva,

vengono utilizzati alcuni score prognostici, i cosiddetti Early Warning Score (EWS), in grado di misurare in maniera semplice ed immediata, la gravità complessiva del quadro clinico e l'alto rischio di deterioramento durante il ricovero, con conseguente alta probabilità di morte. Il più utilizzato, tra i 33 EWS reperibili in letteratura,²⁴ il MEWS (Modified Early Warning Score), nella versione validata da Subbe e coll.²⁵ (Tabella 2).

È stato riscontrato che circa il 12% dei pazienti ricoverati nei comuni reparti di Medicina interna ha un MEWS all'ammissione tra 4 e 6 e andrebbe gestito in setting assistenziale semintensivo.²⁶

Altro score proposto è il *National Early Warning Score* (NEWS), così come standardizzato nel più recente aggiornamento del *Royal College of Physician* britannico,²⁷ adottato anche in Italia nel Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) - sezione Regione Toscana (2014)²⁸ (Tabella 3), che, rispetto al precedente, oltre ad avere intervalli di range differenti, prevede anche la valutazione della saturazione transcutanea di ossigeno SpO₂ e della necessità di ossigenoterapia o meno.

In aggiunta all'uso degli *Early Warning Score*, per una ulteriore definizione della complessità dei pazienti che afferiscono alla Medicina Interna, FADOI ha recentemente individuato un indicatore specifico per i suoi pazienti: il COMPLIMED score che ha mostrato un'ottima capacità predittiva della complessità e della mortalità ad un anno.^{29,30}

Indicazioni delle Società scientifiche di Medicina interna FADOI Puglia e SIMI Puglia-Basilicata sulla riqualificazione delle reti pugliesi della Medicina Interna per intensità di cure

Le sezioni regionali pugliesi delle Società scientifiche di Medicina interna FADOI (Federazione delle

Tabella 2. Il MEWS (*Modified Early Warning Score*) nella versione validata da Subbe e coll.²⁵ [N.B. I pazienti con punteggio da 0 a 2 vanno considerati stabili, quelli con punteggio da 3 a 4 instabili, quelli con punteggio ≥ 5 critici. Massimo punteggio totalizzabile = 14.]

	<i>Modified Early Warning Score</i> (MEWS)						
	3	2	1	0	1	2	3
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥ 200	
Frequenza cardiaca (bpm)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Frequenza respiratoria (apm)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Temperatura (°C)		<35		35-38,4		$\geq 38,5$	
Stato di coscienza (score AVPU)				A (<i>Allert</i>) Sveglio	V (<i>Voice</i>) Risponde alla voce	P (<i>Pain</i>) Risponde al dolore	U (<i>Unresponsive</i>) Non risponde agli stimoli

Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) e SIMI (Società Italiana di Medicina Interna), che hanno predisposto e presentato all'assessorato regionale alla sanità un 'Progetto di riqualificazione delle reti pugliesi della Medicina Interna per intensità di cure' (FADOI-SIMI Puglia, 2012).³¹ Tale proposta è strutturata partendo dal modello proposto da AGENAS,³² di integrazione dei tre pilastri dei servizi sanitari: la rete dell'emergenza-urgenza, la rete ospedaliera e la rete territoriale.

Le UU.OO. di Medicina interna, oltre ad offrire una risposta efficace alle necessità di assistenza per una grande varietà di problemi clinici, hanno la capacità di rispondere ai diversi momenti della storia clinica del paziente: dal primo contatto con la struttura ospedaliera (ambulatori, day service, day hospital), alle fasi più critiche del processo di assistenza, fino alla gestione di aree per post-acuti e, in particolari contesti organizzativi, delle strutture di lungo-degenza, facendosi carico del coordinamento delle cure multi-professionali anche durante la riabilitazione estensiva.

Partendo da queste premesse, il progetto FADOI-SIMI Puglia propone: 'La riqualificazione delle Strutture Complesse di Medicina Interna su tre livelli di intensità di cure con integrazione di tre aree assistenziali:

A) Area di degenza ordinaria per acuti: 20 posti letto (PL) di degenza ordinaria per acuti integrata nella rete ospedaliera;

B) Area critica di terapia semintensiva: 4 PL di Area critica di terapia semintensiva integrata nella rete dell'emergenza-urgenza;

C) Area della Lungodegenza post-acuzie (LDPA): 12 PL integrata con la rete dei servizi sanitari territoriali'.

I principali obiettivi di tale organizzazione sono il miglioramento dell'appropriatezza dei ricoveri ospedalieri, la continuità assistenziale, l'integrazione delle reti assistenziali, la condivisione di protocolli diagnostico-terapeutici e linee guida.

Uno specifico gruppo di lavoro regionale FADOI-SIMI ha delineato la dotazione strutturale, strumentale e di personale, necessaria per attivare l'Area critica di Medicina interna. Lo standard organizzativo da esso delineato prevede:

- Quattro posti letto monitorati di terapia semi-intensiva, organizzata in un'unica stanza di degenza da 4 letti oppure in due stanze da 2 letti, preferibilmente attigue ed in comunicazione fra loro, per l'ottimizzazione della presenza del personale infermieristico di assistenza;
- Ogni posto letto dev'essere dotato di un monitor multiparametrico, un ventilatore polmonare presso-volumetrico per Ventilazione non Invasiva (NIV) con le più comuni modalità ventilatorie, 1-2 prese di O₂ ad alta pressione ed alto flusso (impianto centralizzato), una presa per il vuoto con

Tabella 3. Il NEWS (National Early Warning Score) proposto dal Royal College of Physicians (2012)²⁷, adottato in Italia nel Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) presso l'Istituto Superiore di Sanità – sezione Toscana (2014)²⁸. [Punteggio massimo raggiungibile = 20.]

National Early Warning Score (NEWS)							
	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro (atti/min)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Saturazione di ossigeno	≤91	92-93	94-95	≥96			
Necessità di Ossigenoterapia		SI		NO			
Temperatura (°C)	≤35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	≥39,1	
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Frequenza cardiaca (BPM)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale, dolore provocato, coma
Punteggio NEWS	Rischio clinico						
0	Basso						
1-4 di somma							
ALLARME ROSSO							
se 1 dei parametri raggiunge 3	Medio						
5-6 di somma							
≥7	Alto						

- collegato aspiratore, una presa per l'aria compressa, 6-10 prese elettriche (compatibili con prese shuko), 1-2 pompe infusionali volumetriche, 1-2 pompe a siringa;
- Predisposizione nelle stanze di degenza di un sistema di tende per garantire la privacy, potendo la stessa stanza accogliere pazienti di sesso diverso;
 - Disponibilità di carrello per emergenza, elettrocardiografo, defibrillatore, emogasometro, ecografo color-doppler multidisciplinare trasportabile con 3 sonde, convex, lineare e cardiologica trasportabile, 2 pompe per alimentazione enterale, CPAP standalone, protocolli e check list nei diversi settori dell'area critica (ventilazione, protocolli di infusione, ecc.), ventilatore polmonare di riserva;
 - Dotazione di personale sufficiente a garantire un rapporto infermiere/paziente in ogni turno lavorativo di 1:4 (almeno 5 unità dedicate in totale) e la guardia medica attiva di unità operativa H24; come alternativa, può essere prevista una guardia interdivisionale notturna e festiva, a cui partecipano medici appartenenti a discipline affini nel settore dell'assistenza critica (altra medicina interna, pneumologia, geriatria), integrata dalla pronta disponibilità da parte di un medico di ciascuna disciplina (ad esclusione di quella a cui appartiene di volta in volta il medico in servizio di guardia). Pertanto, alla presenza dell'Area Critica, deve corrispondere un incremento della dotazione organica della SC di Medicina interna delle seguenti unità di personale: 5 infermieri, 1 dirigente medico, 1 ausiliario specializzato/OSS;
 - Presenza nel presidio ospedaliero di un reparto di Rianimazione, in maniera da poter assicurare con la massima tempestività, l'intubazione oro-tracheale e la ventilazione meccanica invasiva nei pazienti che non rispondono alla ventilazione non invasiva e/o che presentino controindicazioni all'avvio o alla prosecuzione della NIV.

In base a quanto sopra definito, nel progettare l'attivazione di un'area critica di medicina interna può essere seguita la Struttura di Suddivisione del Lavoro (WBS) riportata in Figura 3.

Una particolare attenzione va riservata alla formazione del personale medico ed infermieristico. L'attivazione di un'Area critica di Medicina interna richiede un bagaglio di conoscenze e di abilità (*skills*) ed una mentalità nella gestione delle emergenze,³³ che finora non sono state patrimonio di tutti gli internisti.

Bisogna selezionare gli operatori più motivati e, dopo apposito training, far sì che possano fungere da traino e tutoraggio per gli altri, strutturando un percorso formativo, sia dal punto di vista sia teorico (comunque indispensabile) che, soprattutto, pratico. È auspicabile creare stretti rapporti di collaborazione con i rianimatori del proprio ospedale, con i quali è

opportuno scambiarsi reciproche esperienze, anche al fine di avere contezza non solo delle proprie capacità, ma, soprattutto, dei propri limiti. In questo campo, infatti, va prestata la massima attenzione per evitare l'imprudenza: bisogna avere chiaro fin dove l'internista può e deve spingersi e quando, invece, è opportuno passare la mano al rianimatore.

È prevedibile che questo percorso incontri resistenze al cambiamento o scetticismo, ma bisogna saper gestire le resistenze e non lasciarsi scoraggiare dallo scetticismo. Per superare questi ostacoli è opportuno programmare un percorso graduale che individui inizialmente obiettivi di minima. Come primo step è consigliabile acquisire dimestichezza con l'uso nella corsia del reparto della CPAP nell'edema polmonare; successivamente si potrà familiarizzare con l'utilizzo di un ventilatore di tipo domiciliare nei casi meno gravi di acidosi respiratoria da BPCO riacutizzata (pH tra 7,35 e 7,30). Parallelamente si avvierà con un monitoraggio clinico-strumentale più semplice (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, tracciato ECG, Saturazione di ossigeno).

Riferimenti normativi

In Italia, per quanto a noi noto, non vi sono specifiche normative nazionali volte a favorire la realizzazione delle aree critiche di medicina interna negli ospedali, per cui alcune regioni hanno provveduto in proprio. In Regione Puglia il primo significativo intervento in materia lo ritroviamo nel Piano Regionale di Salute 2008-2010 (Legge Regionale n. 23/2008),³⁴ che nel capitolo dedicato all'Assistenza al paziente critico, recita: *«Allo stato attuale l'assistenza ospedaliera per acuti in Puglia prevede sostanzialmente due tipologie di ricoveri: ricovero in terapia intensiva e ricovero in unità operativa per acuti (...) spesso non garantisce l'assistenza appropriata ai pazienti acuti-critici, non esistendo un livello assistenziale intermedio fra quello delle terapie intensive e le unità operative di diagnosi e cura. L'ovvia conseguenza è che le terapie intensive sono spesso intasate da pazienti che potrebbero essere curati in altro ambiente assistenziale e le unità operative di diagnosi e cura assistono pazienti critici nello stesso ambiente e con le medesime risorse dedicate agli altri»*. Tra le soluzioni proposte per rimediare a tale situazione, la suddetta legge prevede l'«area critica di medicina interna (dipartimento area medica)», senza tuttavia aggiungere ulteriori indicazioni operative.

Recentemente è stato emanato il Regolamento Regionale 22 novembre 2019, n. 23 'Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017', che, al comma 12 dell'art. 1, riporta testualmente:³⁵ *«Al-*

l'interno delle U.O. complesse di Medicina Interna e Chirurgia Generale possono essere destinati posti letto ad attività specialistiche compatibili con le discipline di base, la cui responsabilità deve essere affidata a personale medico in possesso dei requisiti specifici, incardinato nell'organico. Inoltre negli ospedali di base e di I livello devono essere attivati posti letto per pazienti critici (area critica) a disposizione delle unità operative afferenti al dipartimento; i pazienti possono essere allocati in area critica solo dopo adeguata valutazione del medico specialista della U.O. di competenza che ne assume, pertanto, la responsabilità ed il carico. In tali posti

letto non possono essere allocati utenti che necessitano di assistenza ventilatoria meccanica controllata e/o che presentino instabilità delle funzioni vitali e che quindi siano di esclusiva competenza degli Anestesiisti rianimatori».

Inoltre, il su citato Regolamento Regionale potrebbe fornire la base normativa per l'implementazione del personale medico ed infermieristico delle UU.OO. di Medicina interna in presenza di letti di Area critica: nella sezione dedicata alla Riorganizzazione della Rete dell'Emergenza Urgenza della Regione Puglia, vengono indicati i criteri di calcolo per la determinazione del personale delle Strutture ospede-

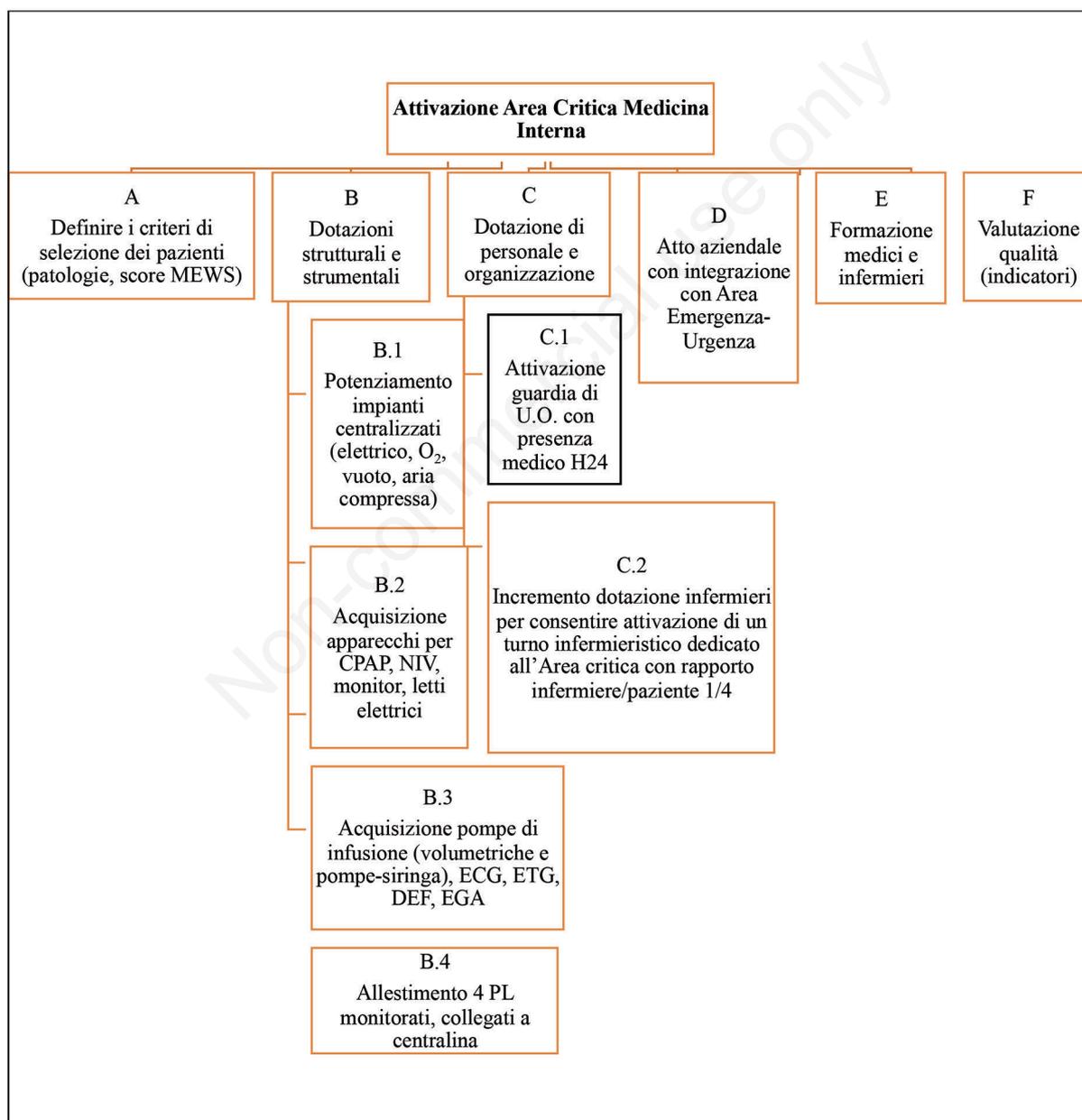


Figura 3. Work Breakdown Structure (WBS) del progetto di attivazione dell'Area Critica di Medicina interna all'interno della Struttura Complessa di Medicina interna (modificato da Ventrella e Fortunato, 2020).¹⁷

daliere di Emergenza-urgenza. Lì dove sono attivati posti letto di Medicina d'urgenza/semintensiva vengono previsti i seguenti criteri di calcolo per l'individuazione della dotazione organica *aggiuntiva*:

- N. medici = $0,6 \times \text{num. posti letto}$;
- N. infermieri = $1,46 \times \text{num. posti letto}$;
- N. personale di supporto = $0,44 \times \text{num. posti letto}$.

Essendo l'Area critica di Medicina interna una sezione di terapia semintensiva integrata nella Rete dell'Emergenza-Urgenza ed assolutamente assimilabile a quella prevista per le UU.OO. di Medicina e Chirurgia di Accettazione ed Urgenza, l'attivazione di 4 posti letto monitorati di terapia semintensiva dell'Area critica di Medicina interna, deve accompagnarsi all'aumento della dotazione organica del seguente personale:

- N. medici = $0,6 \times 4 \text{ PL} = 2,4$ (2 medici);
- N. infermieri = $1,46 \times 4 \text{ PL} = 5,84$ (6 infermieri);
- N. personale di supporto = $0,44 \times 4 \text{ PL} = 1,76$ (2 ausiliari/OSS).

La valutazione dei costi nell'Area Critica della Medicina Interna

L'area intensiva/critica presente nelle UO di Medicina Interna, in relazione alla particolare complessità dei pazienti assistiti e delle procedure erogate di routine, come ad esempio la ventilazione meccanica polmonare, prevede necessariamente dei costi assistenziali maggiori rispetto ad una normale UO internistica.⁵ È evidente, infatti, che l'attivazione di un'area critica di Medicina interna non ha l'obiettivo principale di ottenere benefici di natura economica, ma persegue la finalità di migliorare l'appropriatezza dell'assistenza sanitaria, parametrandola ai bisogni del paziente con patologia in fase critica.

È del tutto evidente che la valutazione economica dell'area di terapia semintensiva va effettuata tenendo conto che l'alternativa *'etica'* sarebbe il ricovero in terapia intensiva (rianimazione), decisamente più costosa. Diversamente, il ricovero di un paziente critico nei comuni reparti di degenza, che non possono garantire risposte adeguate ai suoi bisogni assistenziali, è da considerarsi non etico, oltre che clinicamente inappropriato. Ne consegue che deve essere effettuata una valutazione economica complessiva, considerando che le unità di terapia semintensiva, così come quelle di terapia intensiva, sono parti del complesso del Presidio Ospedaliero, per il quale l'obiettivo economico è quello di rispondere ai bisogni effettivi dei pazienti in maniera clinicamente appropriata al minor costo possibile. Pertanto, nella valutazione economica finale, non è tanto importante il costo giornaliero della degenza in terapia intensiva o in terapia semintensiva, presi singolarmente, ma il costo totale sostenuto dall'ospedale per paziente. Ne consegue che la degenza in terapia semintensiva risulterà più econo-

mica di quella in terapia intensiva solo se il paziente trascorre nella terapia semintensiva una parte del tempo (o tutto il tempo) che avrebbe potuto trascorrere in terapia intensiva.^{36,37}

La valutazione dei costi assistenziali e dei loro standard rappresenta uno degli approcci più efficaci ed innovativi nell'ambito della realtà ospedaliera ed è fortemente incentivata nei vari piani sanitari regionali e nazionali redatti dalle Regioni e dal Ministero della Salute.

La determinazione dei costi basata sull'attività (*Activity Based Costing* o ABC) ha come finalità quella di determinare il costo pieno del prodotto, evitando le distorsioni provocate da una ripartizione specialistica dei costi indiretti mediante l'individuazione delle attività.³⁸

La metodologia adottata prevede la formulazione dei piani dei centri di risultato, articolati su diversi livelli (singolo episodio di ricovero, gruppo di prestazioni, complesso dei dimessi). L'individuazione delle attività e la stesura dei piani dei centri di responsabilità consentono d'identificare le unità organizzative preposte alla realizzazione dei *'prodotti'* definiti dal relativo piano dei centri di risultato. Dato che spesso il trattamento di un caso richiede l'erogazione di prestazioni di più unità organizzative, risulta necessario definire i centri di attività, allocare correttamente i relativi costi ed associare ad ogni singolo caso il costo delle attività prestate dai diversi centri di responsabilità (finale, intermedio o comune). L'allocatione dei costi delle attività viene realizzata attraverso l'analisi organizzativa, condotta su ogni reparto/servizio sotto forma d'intervista delle figure apicali di ogni UO (ed eventuali collaboratori) ed ai coordinatori infermieri. Utilizzando i driver di attività (es. ore dedicate alle singole attività), l'analisi organizzativa consente di attribuire in maniera coerente ai centri di attività la spesa per beni di consumo e per personale, disponibile in contabilità analitica per centro di costo. Una volta allocati i costi ai centri di attività, questi vengono assegnati agli *'oggetti finali di costo'* ossia ai singoli episodi di ricovero e, di conseguenza, alle loro aggregazioni (es. DRG) (Clement *et al.*, 2009).

È anche importante sottolineare che il costo per episodio di ricovero non è calcolato a posteriori, ma è elaborato prendendo in considerazione tutte le attività svolte dalle singole UO che insieme collaborano per l'assistenza e la cura del singolo paziente. Per far ciò il sistema considera, per ogni singolo episodio di ricovero, il tipo di ricovero (ordinario/DH/DS 0-1 g, outliers), la durata di degenza, la diagnosi e le procedure principali e, attraverso un sistema di pesi, ripartisce i costi dell'attività di cui il paziente X ha usufruito.

Una volta allocati anche i costi comuni si ottiene, per ogni episodio di ricovero, una matrice che riporta le varie voci di costo che compongono il costo pieno,

dettagliato per ogni tipo di attività (degenza, sala operatoria, rianimazione, servizi) e per tipologia di risorsa (farmaci, presidi, personale medico ed infermieristico, altre figure ed altre voci di carattere generale). L'analisi viene estesa alla totalità dei pazienti trattati, in modo da ottenere una sorta di quadratura tra totale costi aziendali, ricavi aziendali e risultato di esercizio.³⁹

Un'ulteriore opportunità derivante da questa metodologia è quella di poter confrontare il costo con la tariffa regionale prevista per il singolo episodio di ricovero.

Questa metodologia è stata recentemente applicata all'area critica del dipartimento di Scienze Mediche dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG). Allo scopo di evidenziare i possibili rischi/benefici dei pazienti ritenuti a maggiore complessità, si è deciso di indagare i possibili effetti sul costo della gestione di pazienti cronicamente critici dimessi nel 2017 dalla terapia sub-intensiva del Dipartimento di Scienze Mediche. Si tratta di un sottogruppo di pazienti classificabili all'interno del DRG 541 *'Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica maggiore di 96 ore e diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo'*. In questi pazienti è stato determinato il costo medio per episodio di ricovero in sub-intensiva, che è stato poi confrontato con quello dei pazienti dimessi direttamente dalle Rianimazioni. Sono stati studiati 175 dimessi con DRG 541: di questi 51 sono stati dimessi dalla sub-intensiva e 124 dalle rianimazioni. Il primo confronto è stato effettuato comparando le due strutture con il benchmark di riferimento. Si è osservata, rispetto al benchmark, una maggiore efficienza della sub-intensiva del 45% contro il 23% della rianimazione (Tabella 4). Il secondo confronto è stato eseguito sul costo medio per giornata di degenza, che è risultato pari a 398 Euro per la Sub-intensiva vs 948 Euro per la Rianimazione

La sub-intensiva del dipartimento medico si dimostra quindi economicamente vantaggiosa, rispetto alla terapia intensiva. I dati relativi all'outcome clinico di questo gruppo di pazienti sono positivi, come riportato anche in letteratura.⁴⁰⁻⁴³ Appare quindi ben evidente la sostenibilità economica di un'area critica nell'ambito della Medicina Interna.

In conclusione le unità di terapia semintensiva sono una possibile strategia per migliorare il rapporto costo-efficacia dell'assistenza al paziente critico senza

comprometterne la qualità. Tuttavia, la valutazione del loro impatto economico non è facile, anche a causa delle differenze organizzative e di collocazione strutturale nei diversi ospedali. Sicuramente si avverte la necessità di maggiori studi in questo settore.

Conclusioni

Nelle organizzazioni complesse i periodi di revisione e riassetto strutturale, anche se indotti prioritariamente da necessità di contenimento della spesa, possono rappresentare occasioni di crescita e rinnovamento con possibilità di valorizzazione di determinate attività e/o funzioni.

Oggi siamo proprio in periodo di profonda riforma delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale e dei diversi Servizi Sanitari Regionali, in applicazione del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70. Sarebbe auspicabile che, oltre a subire le conseguenze *'negative'* di tale disposizione, in ordine soprattutto alla chiusura/riconversione di numerosi presidi ospedalieri, si possa riuscire a cogliere l'occasione per la valorizzazione delle Unità Operative di Medicina interna, attraverso la creazione al loro interno di un'Area critica di terapia semintensiva, che le renda in grado di svolgere un ruolo essenziale nella gestione delle criticità cliniche. Anche se la normativa nazionale e regionale in campo sanitario tende sempre più ad ampliare le competenze delle strutture sanitarie territoriali, limitando la sfera di azione dei presidi ospedalieri (vedi individuazione dei 108 DRG ad alto rischio di inappropriata gestione non più in regime di ricovero ma a livello ambulatoriale di day service) (Delibera Giunta Regionale Puglia n. 1202/2014),⁴⁴ le criticità cliniche rimarranno in ogni caso esclusiva competenza dell'ospedale, che, quindi, dovrà attrezzarsi e riorganizzarsi per poterle gestire al meglio.

Per essere al passo con i tempi lo specialista internista impegnato in Area Critica, oltre ad una apposita formazione nel settore dell'assistenza semintensiva, deve saper collaborare, coordinare e integrarsi con altre figure specialistiche del settore dell'emergenza-urgenza, in primis i rianimatori, avendo ben chiare le proprie competenze e, ad un tempo, i propri limiti⁴⁵ e instaurando rapporti di proficua integrazione con i diversi reparti ospedalieri e la medicina di terapia intensiva.⁴⁶

Tabella 4. Confronto costi sub-intensiva/rianimazione vs benchmark.

Struttura	Giorni degenza	Età (anni)	Costo produzione (euro)	Benchmark (Euro)	Differenza (Euro)	Differenza (%)
Subintensiva	61	71	70.890	102.736	31.846	45%
Rianimazione	41	65	59.480	72.997	13.516	23%

Bibliografia

1. Panigada G., Chiti I. (2015). Aspetti clinico-organizzativi nella degenza medica ospedaliera in Italia: il ruolo della Medicina Interna nel dipartimento medico e continuità assistenziale. *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine*, 3 (6): 499-502. DOI <https://doi.org/10.4081/itjm.q.2015.6>
2. Byrne D, Silke B. Acute Medical Units: Review of evidence. *Eur. J. Int. Med.* 2011;22:344-7.
3. Langlands A, Dowdle R, Elliott A, et al. RCPE UK consensus statement. *Br. J. Hosp. Med* 2009;70:S6-7
4. Nasraway S.A., Cohen I.L., Dennis R.C., Howenstein M.A., Nikas D.K., Warren J., Wedel S.K. (1998). Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med*, 26 (3): 607-610. DOI: 10.1097/00003246-199803000-00039
5. Nardi R., Arienti V., Nozzoli C., Mazzone A. (2012). Organizzazione dell'ospedale per intensità di cure: gli errori da evitare. *Italian Journal of Medicine*, 6 (1): 1-13. DOI <https://doi.org/10.4081/itjm.2012.1>
6. Rosenthal G.E., Sirio C.A., Shepardson L.B., Harper D.L., Rotondi A.J., Cooper G.S. (1998). Use of Intensive Care Units for Patients With Low Severity of Illness. *Arch Intern Med*, 158 (10): 1144-51. DOI: 10.1001/archinte.158.10.1144
7. Simchen E., Sprung C.L., Galai N., Zitser-Gurevich Y., Bar-Lavi Y., Gurman G., Klein M., Lev A., Levi L., Zveibil F., Mandel M., Mnatzaganian G. (2004). Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care units under paucity of intensive care unit beds. *Crit Care Med*, 32 (8): 1654-61. DOI: 10.1097/01.ccm.0000133021.22188.35
8. Simchen E., Sprung C.L., Galai N., Zitser-Gurevich Y., Bar-Lavi Y., Levi L., Zveibil F., Mandel M., Mnatzaganian G., Goldschmidt N., Ekka-Zohar A., Weiss-Salz I. (2007). Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care. *Crit Care Med.*, 35 (2): 449-57. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253407.89594.15
9. Douglas S, Dali B, Rudy E, Song R., Dayer M.A., Montenegro H. (1995). The cost-Effectiveness of a Special Care Unit to care for the chronically critically ill. *JONA*, 25 (11): 47-53
10. Guarinoni M.G., Motta P.C., Petrucci C., Lancia L. (2013). Progressive Patient Care e organizzazione ospedaliera per intensità di cure: revisione narrativa della letteratura. *Prof Inferm*, 66 (4): 205-14. DOI: 10.7429/pi.2013.664205
11. Ventrella F. (2015). L'area critica di medicina interna: stato dell'arte nella Regione Puglia. Quali motivazioni? Per quali pazienti? Secondo quali normative? *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine*, 3 (6): 548-555. DOI <https://doi.org/10.4081/itjm.q.2015.6>
12. College of Intensive Care Medicine of Australia and New Zealand. IC-13 (2013). Guidelines on standards for high dependency units for training in intensive care medicine. Testo disponibile al sito: <https://www.cicm.org.au/Resources/Professional-Documents#Statements>
13. Plate J.D.J., Leenen L.P.H., Houwert M., Hietbrink F. (2017). Utilisation of Intermediate Care Units: A Systematic Review. *Critical Care Research and Practice*, Volume 2017, Article ID 8038460, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/8038460>
14. Fuchs L, Novack V, McLennan S et al. Trends in Severity of Illness on ICU Admission and Mortality among the Elderly. *PLoS ONE* 2014;9:e93234. doi:10.1371/journal.pone.0093234
15. Wunsch H. (2012). Is there a starling curve for intensive care? *Chest*, 141 (6): 1393-9. DOI: 10.1378/chest.11-2819
16. Alessandri M., Bartolomei C., Bernardini M., Landini G., Laureano R., Lombardo G., Nozzoli C. (2007). Medicina interna e nuova organizzazione ospedaliera: la proposta della FADOI Toscana. *Italian Journal of Medicine*, 1 (1): 65-9. DOI <https://doi.org/10.4081/itjm.2007.1.65>
17. Ventrella F, Fortunato F. (2019). Organizzazione della Struttura Complessa di Medicina Interna per intensità di cure: l'Area critica di Medicina Interna. *Mecosan*, 112:7-39. DOI: 10.3280/MESA2019-112002
18. Chesi G, Boni F. Hospitals and organizational models based on the intensity of treatment: the internist's point of view. *Ital J Med* 2012;6:63-71
19. Armony M., Chan C.W., Zhu B. (2016). Critical care in hospitals: When to introduce a Step Down Unit? Columbia Business School. Disponibile al sito <https://www8.gsb.columbia.edu/researcharchive/articles/19222>
20. Spagnoli W, Peterlana D, Dorigoni S et al. Intensity of medical care in internal medicine: impact on outcomes from a trend analysis over six years. *Italian Journal of Medicine* 2019; volume 13:95-102
21. Torri E, Rigoni M, Dorigoni S et al. (2019.) A model based on intensity of medical care may improve outcomes for internal medicine patients in Italy. *PLoS ONE* 14(1): e0211548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211548>
22. Capuzzo M., Volta C., Tassinati T., Moreno R., Valentin A., Guidet B., Iapichino G., Martin C., Perneger T., Combescure C., Poncet A., Rhodes A. (2014). Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Critical Care*, 18 (5): 551. DOI: 10.1186/s13054-014-0551-8
23. Chan CW, Green LV, Lu L, Escobar G. (2016). The Role of a Step-Down Unit in Improving Patient Outcomes. Columbia Business School. Disponibile sul sito <https://www8.gsb.columbia.edu/researcharchive/articles/19221>
24. Smith G.B., Prytherch D.R., Schmidt P.E., Featherstone P.I. (2008). Review and performance evaluation of aggregate weighted 'track and trigger' systems. *Resuscitation*, 77 (2): 170-9. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.12.004
25. Subbe C.P., Kruger M., Rutherford P., Gemmel L. (2001). Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*, 94 (10): 521-6. DOI: 10.1093/qjmed/94.10.521
26. Bartolomei C., Cei M. (2007). L'allocatione dei pazienti in un reparto di Medicina Interna organizzato per intensità di cure: lo studio ADOIT Tri-Co (Triage di Corridoio). *Italian Journal of Medicine*, 1 (2): 31-39. DOI <https://doi.org/10.4081/itjm.2007.2.31>
27. Royal College of Physician (2012). National Early Warning Score (NEWS). Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Disponibile al sito: www.rcplondon.ac.uk/national-early-warning-score
28. Sistema Nazionale Linee Guida SNLG – Regione To-

- scana (2014). National Early Warning Score (NEWS), Misurazione standardizzata della gravità della malattia. Tradotto ed adattato dalla linee guida originale della Royal College of Physician da Berni G, Francois C e Tonelli L. Disponibile al sito: www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida oppure www.regione.toscana.it/-/national-early-warning-score-news-
29. Frasson S, Nardi R. Strumenti di valutazione della complessità in Medicina Interna. *Quaderni It. J. Med.* 2014; 1
 30. Bonizzoni E, Gussoni G, Agnelli G, Antonelli Incalzi R, Bonfanti M, Mastroianni F, Candela M, Franchi C, Frasson S, Greco A, La Regina M, Re R, Vescovo G, Campanini M. The complexity of patients hospitalized in Internal Medicine wards evacuated by FADOI-COMPLI-MED score(s). A hypothetical approach. *PLoSOne* 2018; 13: e0195805
 31. FADOI-SIMI Puglia. 'Progetto di riqualificazione delle reti pugliese della Medicina Interna per intensità di cure', 2012. Copia del documento è richiedibile all'indirizzo email f.ventrella@libero.it
 32. Gullstrand R., Enrichens F., Bono D., Gariano S., Benetollo P.P., Rosito A.M., Ghiotto M.C., Marcer D., Moirano F. (AGENAS) (2011). Il piano di riorganizzazione dell'assistenza sanitaria nelle Regioni in Piano di rientro. *Monitor*, X (27): 18-88.
 33. Elliott M.W., Confalonieri M., Nava S. (2002). Where to perform non-invasive ventilation? *European Respiratory Journal*, 19 (6): 1159-1166. DOI: 10.1183/09031936.02.00297202
 34. LEGGE REGIONALE 19 settembre 2008, n. 23 - 'Piano regionale di salute 2008 - 2010'. Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n.150 del 26-09-2008, pag.16783-16996
 35. Regolamento Regionale 22 novembre 2019, n. 23 'Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017'. Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 136 suppl. del 26-11-2019
 36. Capuzzo M. (2007). Costs of Intermediate Care and Intensive Care. *ICU Management & Practice*, ICU Volume 7 - Issue 2. Disponibile al sito <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/costs-of-intermediate-care-and-intensive-care>
 37. Plate J.D.J., Peelen L.M., Leenen L.P.H., Hietbrink F. (2019). The intermediate care unit as a cost-reducing critical care facility in tertiary referral hospitals: a single-centre observational study. *BMJ Open* 9 (6): e026359. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026359
 38. Chan YCL. Improving hospital cost accounting with activity based costing. *Health Care Manage Rev* 1993;18:71-7
 39. Clement F.M, Ghali WA, Donaldson C, Manns BJ. The impact of using different costing methods: microcostings, gross costing approaches. *Health Economics* 2009;18:377-88
 40. Keenan S.P., Gregor J., Sibbald W.J., Cook D., Gafni A. (2000) Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med*, 28(6): 2094-102. DOI:10.1097/00003246-200006000-00072
 41. Plant P.K., Owen J.L., Parrott S., Elliott M.W. (2003). Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomized controlled trial. *BMJ*, 326 (7396):956. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.956>
 42. Rudy E.B., Daly B.J., Douglas S., Montenegro H.D., Song R., Dyer M.A. (1995). Patient outcomes for the chronically critically ill: special care unit versus intensive care unit. *Nurs Res*, 44 (6): 324-31.
 43. Ip S.P., Leung Y.F., Ip C.Y., Mak W.P. (1999). Outcomes of critically ill elderly patients: is high-dependency care for geriatric patients worthwhile? *Crit Care Med*, 27 (11): 2351-7. DOI: 10.1097/00003246-199911000-0000
 44. Delibera Giunta Regionale Puglia n. 1202 del 18/6/14: Modifica e integrazione day service (DD.GG. n. 433/2011 e 2863/2011) e modifica Nomenclatore Tariffario Regionale (DGR n. 951/2013 e s.m.i.). BUR Puglia n. 94 del 16/7/14
 45. Pollack C.V. Jr, Amin A., Talan D.A. (2012). Emergency medicine and hospital medicine: a call for collaboration. *J Emerg Med*, 43 (2): 328-34. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.01.051
 46. Heisler M. (2010). Hospitalists and Intensivists: partners in caring for critically ill – the time has come. *Journal of Hospital Medicine*, 5 (1): 1-3. DOI: 10.1002/jhm.580

Emogasanalisi ed ossigenoterapia controllata in Area Critica di Medicina Interna

Maria Pipino,¹ Annalisa Paglia,¹ Rosmunda Francesca Paola Bufo,¹ Antonella Mascolo²

¹Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG); ²Pronto Soccorso, AOU Policlinico di Bari, Italia

Introduzione

Prima di entrare in tema di emogasanalisi ed ossigenoterapia controllata, è opportuno partire da un breve cenno di fisiopatologia. Dal punto di vista fisiopatologico si distinguono due quadri di insufficienza respiratoria, correlati all'interessamento di due entità anatomo-funzionali distinte (Figura 1):

- insufficienza polmonare *parziale o di tipo 1 o lung failure* in cui il dato emogasanalitico rilevante è l'ipossiemia, ascrivibile a compromissione della funzione di scambiatore di gas del polmone;
- insufficienza ventilatoria *globale o di tipo 2 o pump failure* in cui il dato emogasanalitico rilevante è l'ipercapnia ascrivibile a compromissione della funzione della *pompa ventilatoria*, costituita dai centri respiratori, muscoli respiratori e torace, che ha la funzione di sostenere la ventilazione alveolare.

Le due tipologie di insufficienza respiratoria si caratterizzano rispettivamente la prima per una ipossiemia da deficit di scambio, che induce per compensazione una aumentata richiesta di ventilazione, la seconda per una ipoventilazione alveolare, che causa, oltre all'ipossiemia, anche aumentata pCO₂ (Figura 2).

L'ipossiemia, che dapprima si presenta solo sotto sforzo, per poi evolvere in ipossia a riposo, riflette le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione. L'ipercapnia è correlata invece all'ipoventilazione alveolare e alla disfunzione dei muscoli inspiratori.¹⁻⁵

Al fine di stabilire una corretta diagnosi sono step di fondamentale importanza: un'accurata anamnesi (fattori di rischio, pregresse patologie polmonari, co-

morbidity), l'esame obiettivo (l'entità dei segni obiettivi è direttamente proporzionale alla severità della BPCO), gli esami di laboratorio e le indagini strumentali (spirometria, Rx del torace, TAC torace, ECG, ecocardiogramma) possono essere considerati anche per la diagnostica differenziale delle due forme di insufficienza respiratoria.⁶⁻⁸

Per la diagnosi di insufficienza respiratoria, tuttavia, nessun test di laboratorio può sostituire l'emogasanalisi arteriosa, che è indispensabile.

La definizione di emogasanalisi come semplice '*analisi dei gas nel sangue arterioso, venoso o capillare*' risulta ormai superata rispetto alla tecnologia che il mercato dei diagnostici offre e che ha portato all'allargamento del pannello degli esami fondamentali costitutivi dell'emogasanalisi: pH, PaCO₂ e PaO₂. Attualmente, il referto emogasanalitico include una serie di parametri, che possono essere variabili da strumentazione a strumentazione e in parte scelti dall'operatore nella fase di personalizzazione dell'apparecchio.

La valutazione complessiva di questi parametri ci consente di ottenere preziose informazioni sul '*milieu interieur*', descritto da Claude Bernard (Parigi 1866), relative alla omeostasi del paziente.

L'emogasanalisi fornisce informazioni cruciali che possono in tempi rapidi condizionare e guidare scelte diagnostiche e terapeutiche in particolare per il paziente critico¹ e, per chi è alla ricerca di un approccio semplice, può diventare un valido alleato, che consente di schematizzare e semplificare anche situazioni cliniche complesse. Rappresenta uno dei criteri di ospedalizzazione o di gestione domiciliare del paziente affetto da BPCO e di stabilire il target terapeutico di ossigenoterapia controllata.^{9,10}

L'individuazione di ipossiemia, ipercapnia, acidosi ed alcalosi, condizioni che di per sé mettono a rischio la sopravvivenza del paziente e che richiedono interventi terapeutici rapidi, modulabili in base alla risposta clinica, può diventare semplice o quantomeno consentire una rapida individuazione dell'alterazione da correggere. La gran parte degli emogasometri consente di valutare in tempi rapidi l'equilibrio acido base, gli scambi gassosi, livelli degli elettroliti sierici e di emoglobina.

Corrispondente: Marica Pipino, Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia.
E-mail: marica.pipino@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):13-20

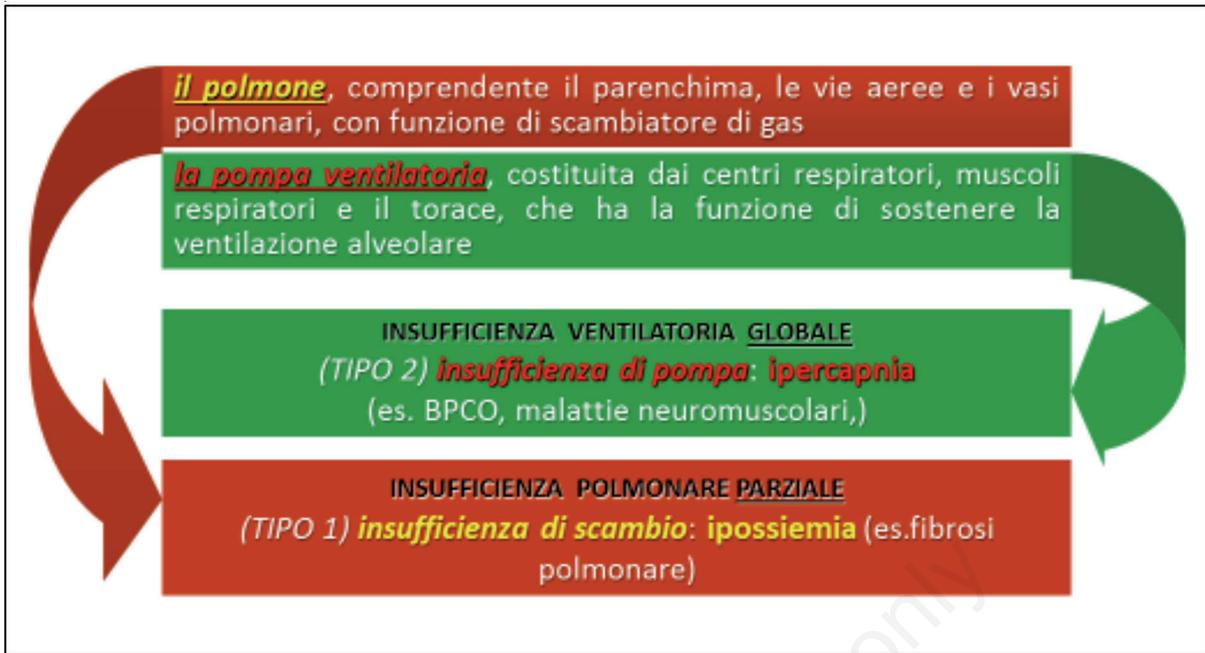


Figura 1. I due quadri di insufficienza respiratoria, correlati all'interessamento di due entità anatomico-funzionali distinte.

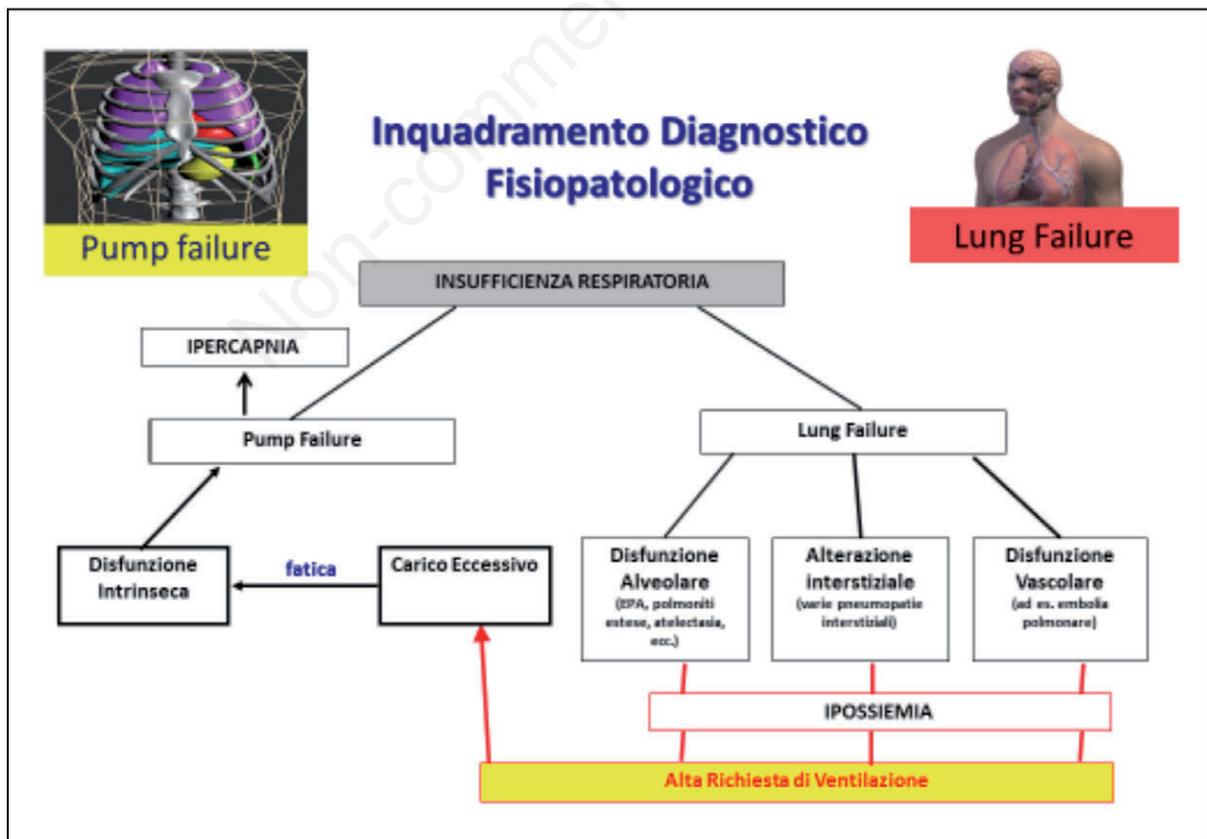


Figura 2. Inquadramento diagnostico fisiopatologico.

Esecuzione tecnica del prelievo arterioso per l'emogasanalisi

Il prelievo arterioso può essere eseguito dopo adeguata disinfezione della cute con soluzione di iodopovidone con siringa eparinata, nelle arterie *radiale, brachiale o femorale*; più frequentemente si effettua il prelievo dall'arteria radiale per la convinzione diffusa che sia meno pericoloso per il paziente, in realtà dall'arteria brachiale il prelievo risulta tecnicamente più semplice da eseguire e maggiormente tollerato dal paziente. Dopo il prelievo deve essere applicata una *pressione per almeno 3-5 minuti* nella sede della puntura dell'arteria, per prevenire la formazione di ematomi. Controindicazioni relative all'esecuzione del prelievo sono vasculopatia periferica, assenza di circoli collaterali della mano attraverso l'arteria ulnare (a tal fine è opportuno effettuare sempre il test di Allen).

Per ragioni di attinenza al tema assegnato verrà trattata esclusivamente l'interpretazione clinica dell'emogasanalisi nella gestione della insufficienza respiratoria, sorvolando circa le altrettanto importanti informazioni che questa diagnostica può fornire sull'equilibrio acido base.

Oltre all'inquadramento diagnostico e fisiopatologico della insufficienza respiratoria, l'emogasanalisi ci consente di stabilirne anche la *gravità* attraverso il semplice calcolo di un rapporto tra il livello di pO_2 del paziente e il grado di concentrazione di ossigeno erogato: rapporto PO_2/FiO_2 o rapporto P/F o indice di Horowitz (Figura 3).

In base al rapporto P/F si distinguono diverse condizioni: valori >400 indicano normalità degli scambi gassosi; valori compresi tra 300 e 400 rilevano una insufficienza respiratoria di grado lieve, tra 200 e 300 una insufficienza di grado medio, inferiori a 200 insufficienza grave.

Come mostrato in Figura 4, valutare la PaO_2 senza sapere con che frazione inspiratoria di O_2 è stata misurata non consente di valutare la gravità dell'I.R.

RAPPORTO PaO_2/FiO_2 (P/F) Indice di Horowitz		
> 400	normale	con % di shunt fisiologico = 3-5% di alveoli perfusi ma non ventilati
300-400	deficit lieve	
200-300	deficit medio	
< 200	deficit grave	(shunt intrapolmonare $>20\%$ = necessità immediata di supporto ventilatorio)

Figura 3. Rapporto PaO_2/FiO_2 (P/F) - Indice di Horowitz.

Un altro parametro di notevole importanza per la classificazione fisiopatologica dell'insufficienza respiratoria è il gradiente alveolo-arterioso di ossigeno (Figura 5).¹¹

In condizioni normali, esiste una differenza di pressione parziale di ossigeno tra l'aria inspirata (155-160 mmHg), l'aria alveolare (100 mmHg) ed il sangue arterioso (85-90 mmHg). La differenza o gradiente tra ossigeno alveolare e ossigeno arterioso (A-a DO_2) normalmente è 15-20 mmHg. Tale parametro viene calcolato in modo automatico dai più moderni emogasometri solo se viene inserita la FiO_2 .

Se il gradiente A-a $DO_2 \geq 15-20$ mmHg si può ipotizzare una patologia del parenchima polmonare (lung failure) in quanto il problema è negli scambi gassosi (ipossiemia); se il gradiente A-a $DO_2 < 15$ mmHg si può ipotizzare una patologia della pompa ventilatoria (pump failure), in quanto il problema è a livello della fase ventilatoria (ipossiemia e ipercapnia) (Figura 6).

Va ricordato che il gradiente alveolo-arterioso di ossigeno varia fisiologicamente in base all'età del soggetto: grossolanamente il A-a DO_2 normale per ogni età può essere stimato con la formula riportata in Figura 7.

È necessario, inoltre, considerare che il gradiente alveolo-arterioso va corretto in funzione della quantità di ossigeno erogato, cioè della FiO_2 alla quale il paziente sta respirando, secondo la formula:^{12,13}

$$A-aDO_2 \text{ corretto} = 21/FiO_2 \times A-aDO_2 \text{ misurato}$$

Con le poche semplici informazioni fin qui esaminate è possibile ottenere un algoritmo diagnostico che può orientare il trattamento del paziente ipossimico (Figura 8).

Queste valutazioni consentono di comprendere che l'ossigeno è un farmaco e come tale va utilizzato, ha infatti le sue dosi terapeutiche indicate come frazione inspiratoria di O_2 (FiO_2), espressa in percentuale o in frazione decimale. Per questo motivo possiamo ragione-

IMPORTANZA DEL RAPPORTO PaO_2/FiO_2

Valutare la PaO_2 senza sapere con che frazione inspiratoria di O_2 è stata misurata non consente di valutare la gravità dell'I.R.:

$$PaO_2 \text{ 95 mmHg al 21\%} = 452$$

$$PaO_2 \text{ 95 mmHg al 35\%} = 271$$

$$PaO_2 \text{ 95 mmHg al 50\%} = 190$$

Figura 4. Importanza del rapporto PaO_2/FiO_2 .

volmente parlare di ossigenoterapia a dose controllata solo se impostiamo una FiO_2 .

L'ossigenoterapia è, inoltre, un farmaco misurabile, in quanto la sua concentrazione può essere dosata nel sangue attraverso emogasanalisi arteriosa (PaO_2 , SaO_2) o attraverso la saturimetria transcutanea (SpO_2).

Autorevoli linee guida¹⁰ hanno codificato che un terzo di pazienti ospedalizzati ricevono ossigenoterapia non correttamente dosata.

L'ossigenoterapia deve essere quindi a FiO_2 controllata. Ciò può essere ottenuto con maggiore accuratezza utilizzando le maschere di Venturi (Figura 9);

utilizzando invece le cannule nasali, la stima della corrispondenza tra flusso di O_2 (in L/min) e FiO_2 è molto approssimativa (Figura 10).^{5,14}

Un eccesso di ossigeno o una sua dose inadeguata può favorire ipercapnia e peggioramento clinico del paziente con conseguente aumento della mortalità, attraverso riduzione del drive ventilatorio, stimolato in corso di ipossia, alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, effetto Haldane e maggiore densità dell'ossigeno rispetto all'aria.^{10,14}

Ciascuna tipologia di insufficienza respiratoria ha e deve avere un target terapeutico di SpO_2 stabilito in

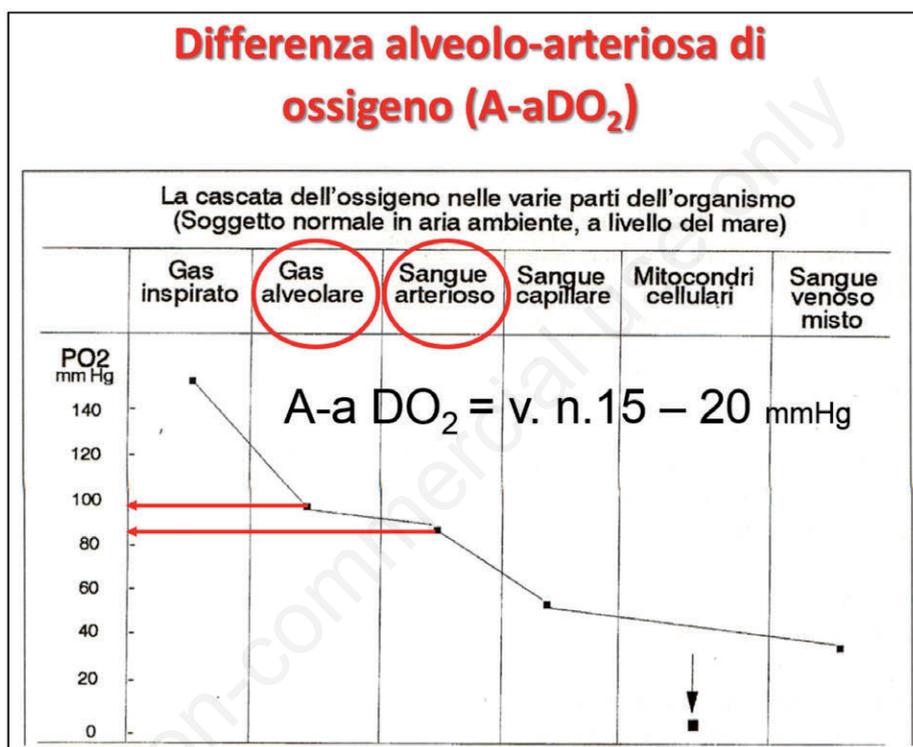


Figura 5. Differenza alveolo-arteriosa di ossigeno ($A-aDO_2$). (Tratto da Sgambato F. et al. *L'ABC dell'equilibrio acido-base 'umanizzato' senza logaritmi*. Ed. Diaconia, Caserta, 2015¹¹).

IN CORSO DI IPOSSIEMIA ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$)	
$A-aDO_2 = \text{valori normali } 15-20 \text{ mmHg}$	
> 15-20	PATOLOGIA DEL PARENCHIMA POLMONARE (LUNG FAILURE)
IL PROBLEMA E' NEGLI SCAMBI GASSOSI	
< 15	PATOLOGIA DELLA POMPA VENTILATORIA (PUMP FAILURE)
IL PROBLEMA E' NELLA FASE VENTILATORIA	

Figura 6. In corso di ipossiemia ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$).

$A-aDO_2$ corretto per età
A 20 anni = 4-17
A 50 anni = 14-27
A 80 anni = 25-38
Il $A-aDO_2$ normale è grossolanamente uguale a $(ETA':4) + 4$

Figura 7. $A-aDO_2$ corretto per età.

94-96% per il paziente normocapnico (*lung failure*) e in 88-92% per il paziente ipercapnico o a rischio di ipercapnia (*pump failure*).^{15,16} Nella Figura 11 viene riportato un algoritmo semplificato di inizio e regolazione dell'ossigenoterapia nel paziente con BPCO.¹⁷

L'avvio della ossigenoterapia in corso di BPCO ricatizzata richiede in primis il posizionamento del paziente in decubito semiortopnoico e l'avvio di una terapia medica (steroidi, broncodilatatore per via topica

e sistemica, antibioticoterapia), successivamente il monitoraggio della SpO₂ fino a raggiungimento del target (88-92%), e, appena possibile, l'esecuzione di una emogasanalisi arteriosa con valutazione di pH e pCO₂ per considerare l'eventuale avvio di ventilazione non invasiva in caso di acidosi respiratoria (pH <7.31) o di ossigenoterapia in CPAP in caso di ipossiemia refrattaria.¹⁸⁻²¹

Nel paziente con BPCO quasi mai la correzione

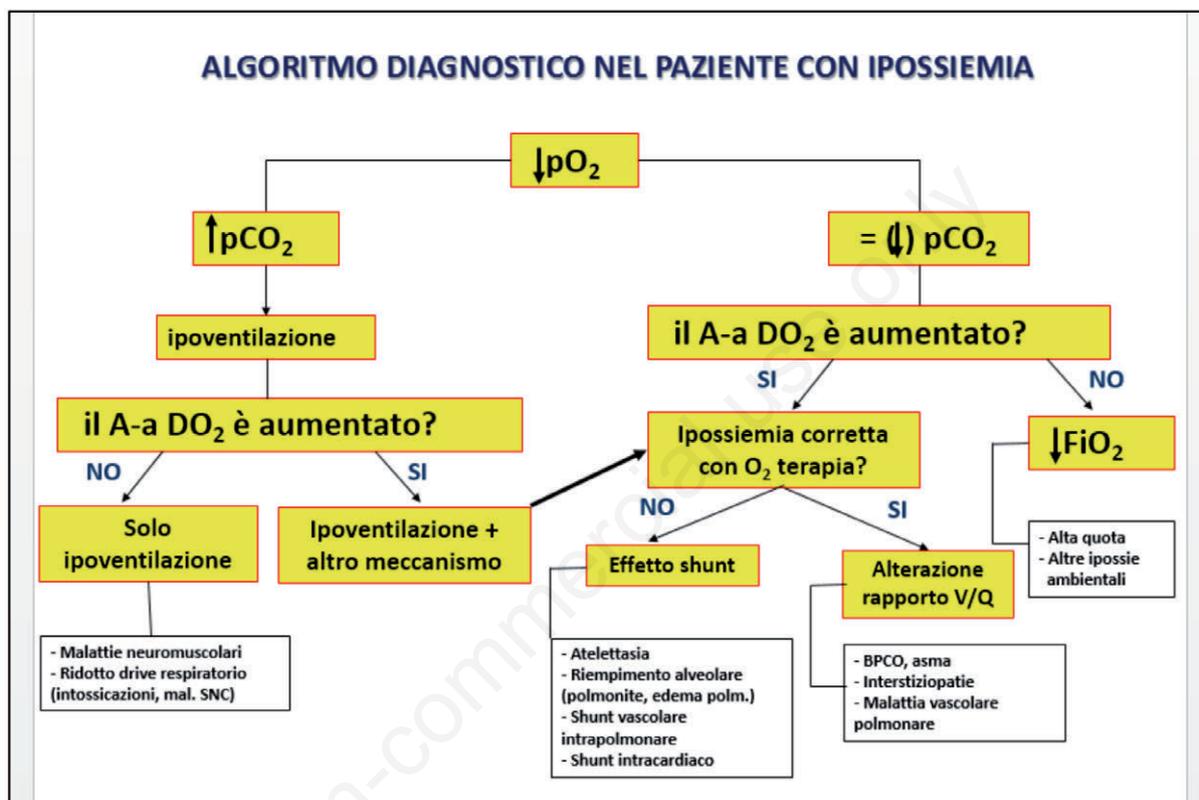


Figura 8. Algoritmo diagnostico nel paziente con ipossiemia.

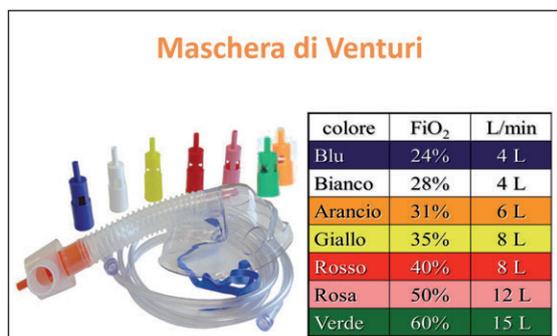


Figura 9. Maschera di Venturi.

CANNULE NASALI	
Corrispondenza tra O ₂ somministrato e FiO ₂ MOLTO APPROSSIMATIVA	
1 L/min	≈ 24%
2 L/min	≈ 28%
3 L/min	≈ 32%
4 L/min	≈ 36%
5 L/min	≈ 40%
6 L/min	≈ 44%

Figura 10. Cannule nasali.

dell'ipossiemia richiede alte FiO_2 ; qualora si dovessero riscontrare difficoltà nel raggiungimento della correzione dell'ipossiemia, sarà opportuno sospettare la coesistenza di altre patologie causanti ipossiemia (edema polmonare, trombo embolia polmonare, polmonite estesa, ARDS) e stimolare l'avvio di altre tipologie di trattamento.

L'ipossiemia refrattaria in corso di lung failure richiede, in caso di fallimento della sola ossigenoterapia controllata, di intervenire sulle pressioni presenti nelle vie respiratorie.

Ricordiamo che la pressione nelle vie aeree varia a seconda della fase ventilatoria (inspirazione ed espirazione), come mostrato in Figura 12.²²

Quindi, nel respiro spontaneo, in inspirazione la pressione è negativa, in fase espiratoria è positiva, con oscillazioni rispettivamente di $\pm 3-5$ cmH_2O . Alla fine dell'espirazione, la pressione nelle vie aeree è uguale a zero.

Se all'interno delle vie aeree viene applicata una pressione positiva continua (ad esempio $+5$ cmH_2O o $7,5$ cmH_2O o 10 cmH_2O), cioè si applica la CPAP (*con-*

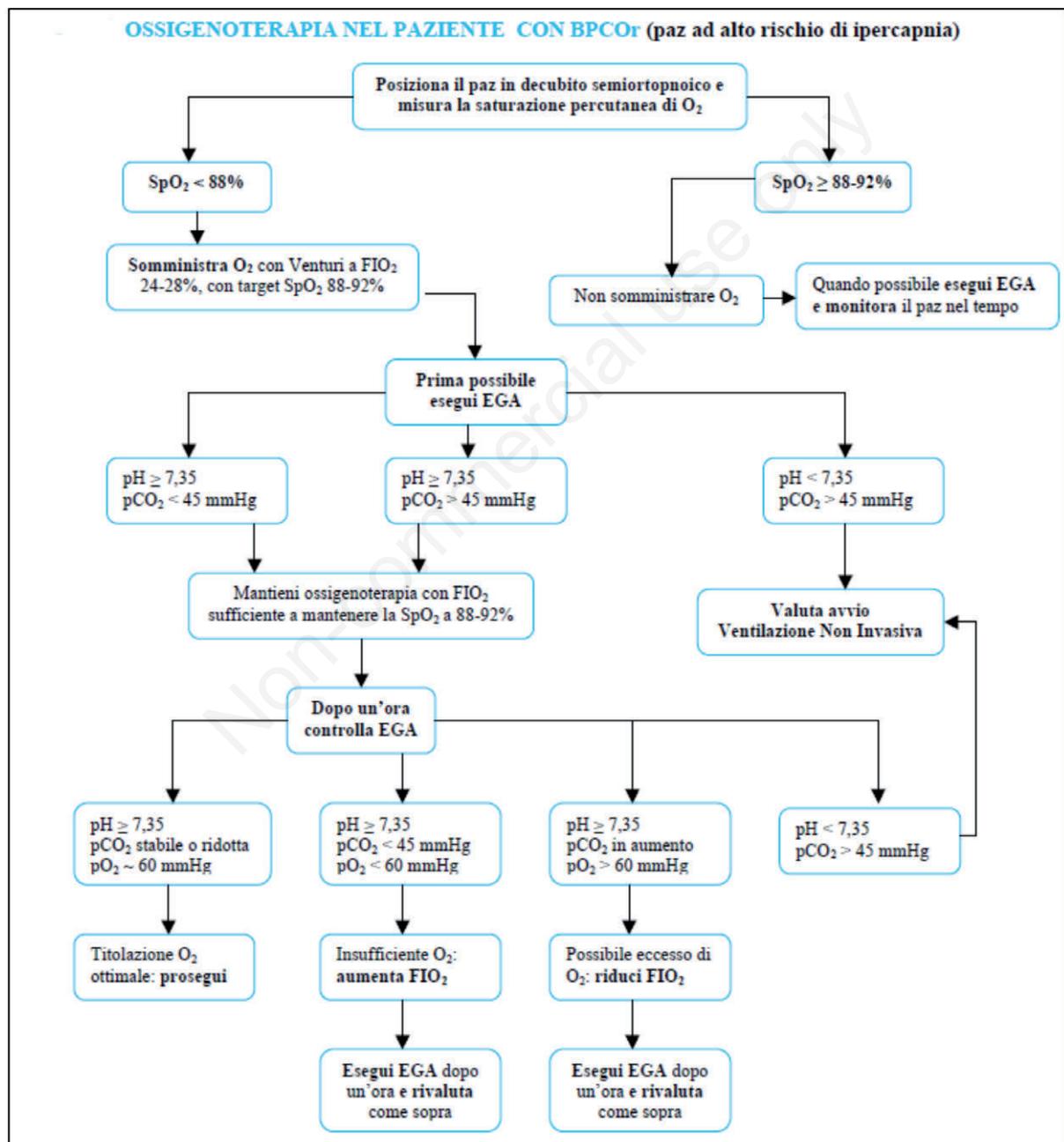


Figura 11. Ossigenoterapia nel paziente con BPCOR (paz. Ad alto rischio di ipercapnia). (Tratto da Errico, Mastroianni, Ventrella, 2013).¹⁷

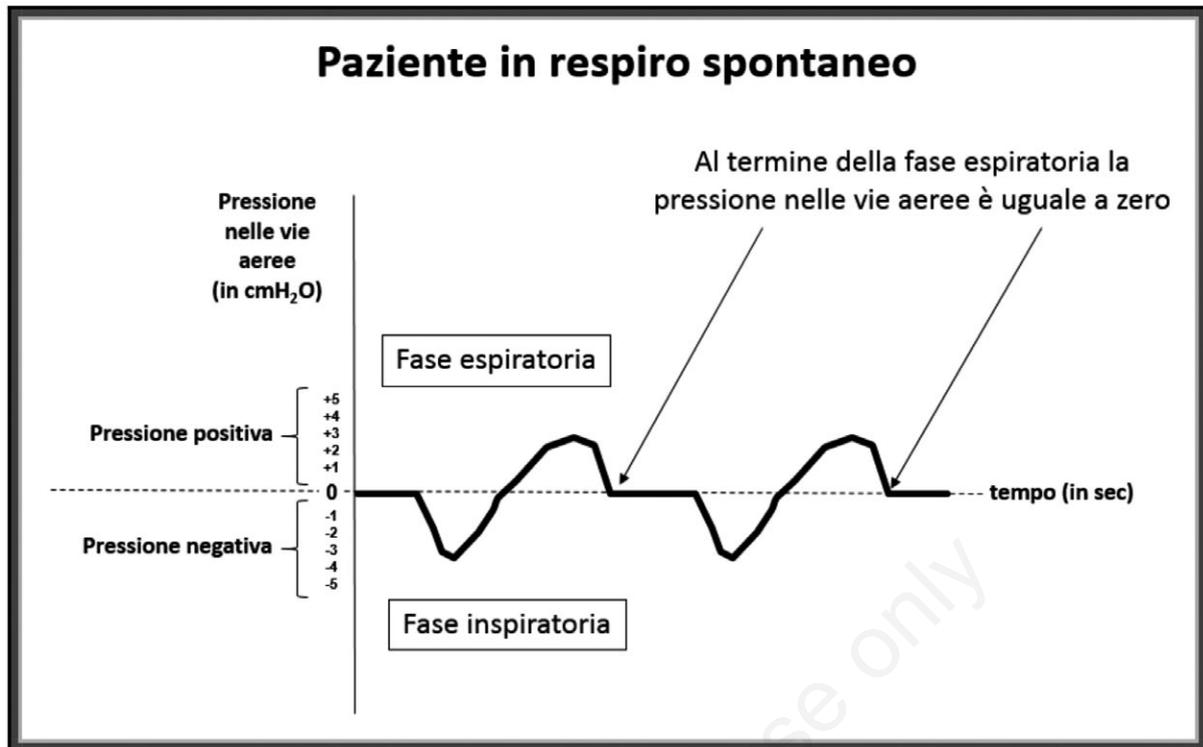


Figura 12. Andamento della pressione endoalveolare nel corso della ventilazione spontanea. (Tratto da Ventrella F., 2015).²²

tinous positive airway pressure), otterremo una serie di effetti favorevoli (terapeutici) sia ventilatori, in quanto una maggiore quantità di alveoli verrà reclutata con miglioramento della ventilazione alveolare e riduzione dell'effetto shunt e conseguente miglioramento della ossigenazione, sia emodinamici con riduzione del gradiente di ritorno venoso, riducendo il precarico del ventricolo sinistro, riduzione del gradiente transmurale ventricolare sinistro e quindi riduzione del post carico. L'azione su pre e postcarico determina un miglioramento delle performance cardiache, aumento della frazione di eiezione, riduzione del volume e della silhouette cardiaca e una riduzione del consumo miocardico di O_2 .²² Per ulteriori approfondimenti su questo argomento, si rimanda ad altro articolo di questa monografia (edema polmonare e CPAP).

Conclusioni

Il ruolo chiave svolto dall'internista nella gestione del paziente affetto da insufficienza respiratoria, non può prescindere dalla conoscenza delle linee-guida e dalla consapevolezza che è necessario dedicare tempo ad un approccio realmente integrato, multidisciplinare e multi professionale, garantendo il miglioramento della qualità delle cure erogate in regime di ricovero, contribuendo così non solo all'efficacia, ma anche alla efficienza dell'intervento sanitario. Sicuramente l'a-

dattamento locale delle linee guida mediante la realizzazione di PDTA che coinvolgano tutti gli attori interessati, pazienti compresi, rappresenta il modo migliore per contribuire come professionisti alla gestione pratica delle diverse patologie di interesse internistico, da gestire in area critica di medicina interna.

Bibliografia

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Ministero della Salute-Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali <http://95.110.213.190/PNEed15/>
4. O'Donnell D.E. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Canadian Respir J* 2008.
5. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – GOLD guidelines, Updated 2015.
6. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
7. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-42.
8. Fagon J, Chastre J, Trouille JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation

- of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004-8.
9. Celi BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position Paper. *Eur Respir J* 2004;23:9.
 10. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c5462.
 11. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. L'ABC dell'equilibrio acido-base 'umanizzato' senza logaritmi. Ed. Diaconia Grafica & Stampa, Caserta, 2015
 12. King TE et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001; 164: 1171-81
 13. Karbing DS et al. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care* 2007;11(6):R118.
 14. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138:179-87.
 15. Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll R. *Emerg Med J* 2001; 18:333-9.
 16. BTS Guideline For Oxygen Use In Adult In Healthcare And Emergency Settings. *thorax int j of resp med* June 2007; 62: 1027-1028. Suppl1
 17. Errico M, Mastroianni F., Ventrella F. Protocollo diagnostico-terapeutico del paziente internistico con riacutizzazione di bronco-pneumopatia cronica ostruttiva: dall'arrivo in ospedale alla dimissione. *Italian Journal of Medicine*; 7 (suppl. 5): 1-42, 2013
 18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Birel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5; 309 (21): 2223-31.
 19. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
 20. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701-7.
 21. Gravit JH, Al-Rawas OA et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-5.
 22. Ventrella F. Insufficienza respiratoria acuta cardiogena - ruolo della ventilazione non invasiva. *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine* 2015; volume 3:427-442.

Edema polmonare acuto e CPAP

Claudia Tieri,¹ Carla Di Gennaro,² Francesco Ventrella³

¹U.O. Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, ASL BA, Bari; ²Medicina interna, Ospedale Umberto I, ASL BA, Corato (BA);

³Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia

Definizione di edema polmonare e classificazione

L'edema polmonare acuto (EPA) è una sindrome ad eziologia eterogenea con una mortalità del 9,5%, caratterizzata dall'abnorme accumulo di acqua e soluti nello spazio extravascolare del polmone, che si realizza quando il passaggio di liquido dal sangue all'interstizio polmonare, e successivamente agli alveoli, eccede la capacità di riassorbimento in direzione opposta.¹

Alla base dell'insorgenza di tale quadro clinico possono esserci diversi meccanismi, sulla base dei quali è possibile formulare la classificazione riportata in Tabella 1.

Oggetto del presente articolo sarà soltanto l'edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC), la forma di gran lunga più frequente nei reparti di Medicina interna.

L'edema polmonare acuto cardiogeno

La Società Europea di Cardiologia descrive l'EPAC come uno stato patologico in cui i sintomi di insufficienza cardiaca, quali la dispnea a riposo e l'ortopnea, hanno un'insorgenza improvvisa e rapidamente ingravescente; parliamo, in definitiva, di una sindrome clinica, che si manifesta come emergenza medica.

Si tratta di una forma di lung failure (deficit degli scambi gassosi), caratterizzata dall'ipossiemia, con pressione parziale di anidride carbonica (pCO_2) di solito normale, cui l'organismo risponde con un'alta ri-

chiesta di ventilazione compensatoria, che, se molto elevata e/o prolungata, può portare a fatica dei muscoli respiratori e quindi all'ipoventilazione, potendosi così evolvere il quadro verso un'insufficienza respiratoria globale (ipossiemo-iperapnica).

Il polmone, a causa dell'imbibizione liquida (congestione polmonare), perde la sua elasticità (riduzione della compliance), e contiene meno aria di un polmone normale. Ciò comporta una riduzione della capacità funzionale residua,² cioè la quantità di aria che rimane nei polmoni al termine di una espirazione normale, con conseguente aumento del lavoro respiratorio.^{3,4} La congestione polmonare, inoltre, comporta anche aumento delle resistenze delle vie aeree per riduzione di calibro dei bronchioli⁵⁻⁷ e aumento delle resistenze vascolari polmonari totali^{8,9} (Figura 1).

Le cause di EPAC sono riconducibili a tutte le cause scatenanti lo scompenso cardiaco (Tabella 2), cui possono poi sovrapporsi vari fattori precipitanti (Tabella 3).¹⁰

Manifestazioni cliniche ed esame obiettivo

Le manifestazioni cliniche dell'edema polmonare variano in relazione alla sua gravità e dipendono dalla quantità di liquido che si è accumulato nei polmoni e dai tempi in cui avviene questo accumulo.

L'EPAC, nella fattispecie, è caratterizzato da dispnea ad insorgenza improvvisa accompagnata talvolta da tosse con espettorazione di fluido schiumoso di colorito rosato. Il paziente si presenta sofferente, tachipnoico, con i muscoli respiratori accessori in funzione e tende ad assumere una posizione seduta che gli consente di alleviare, almeno in parte, la dispnea. L'esame obiettivo dimostra la presenza di rantoli a medie e grosse bolle all'auscultazione toracica, generalmente non modificabili con la tosse e quindi segno diretto della presenza di liquido negli spazi aerei.¹¹

È importante però ricordare che il paziente con EPAC può mostrare all'esame obiettivo generale, anche i segni e sintomi tipici della patologia di base, i segni cioè di uno scompenso cardiaco. Tipicamente i segni e i sintomi di uno scompenso cardiaco sono espressione di un sovraccarico di fluidi (oltre alla già

Corrispondente: Claudia Tieri, U.O. Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, ASL BA, Bari, Italia.
E-mail: claudia.tieri@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):21-31

citata congestione polmonare, il paziente potrà presentarsi con congestione periferica e conseguente edema periferico), inoltre, sebbene ciò avvenga più raramente, il paziente potrà presentare sintomi e segni di una ri-

dotta gittata cardiaca con conseguente ipoperfusione periferica.

Le linee guida ESC del 2016 relative alla diagnosi e al trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cro-

Tabella 1. Classificazione fisiopatologica dell'edema polmonare acuto.

Classificazione fisiopatologica dell'edema polmonare

Squilibrio delle forze di Starling

A. Aumento della pressione capillare polmonare → EPA cardiogeno

1. In assenza di insufficienza ventricolare sx (per es. stenosi mitralica)
2. Secondario ad insufficienza ventricolare sx

B. Diminuzione della pressione oncotica del plasma

1. Ipoalbuminemia (es. epatopatie gravi, enteropatia protido-disperdente, sdr nefrosica)

C. Aumento della negatività della pressione interstiziale

1. Rapida risoluzione di uno pneumotorace mediante applicazione di pressioni negative (unilaterale)
2. Eccessiva negativizzazione della pressione pleurica per effetto della sola ostruzione acuta delle vie aeree con aumento del volume di fine espirazione (asma).

Alterazione della permeabilità della membrana alveolo-capillare (SDR da distress respiratorio dell'adulto)

- A. Polmoniti (batterica, virale, parassitaria, da radiazioni, da ipersensibilità, da farmaci)
- B. Sostanze estranee presenti in circolo (per es. veleno di serpenti, endotossine batteriche)
- C. Coagulazione intravascolare disseminata
- D. Polmone da shock associato a trauma non toracico
- E. Pancreatite acuta emorragica

Insufficienza linfatica

(es. dopo trapianto polmonare, carcinomatosi linfangitica)

Meccanismi sconosciuti o solo parzialmente noti

- A. Edema polmonare da altitudine
- B. Embolia polmonare
- C. Eclampsia

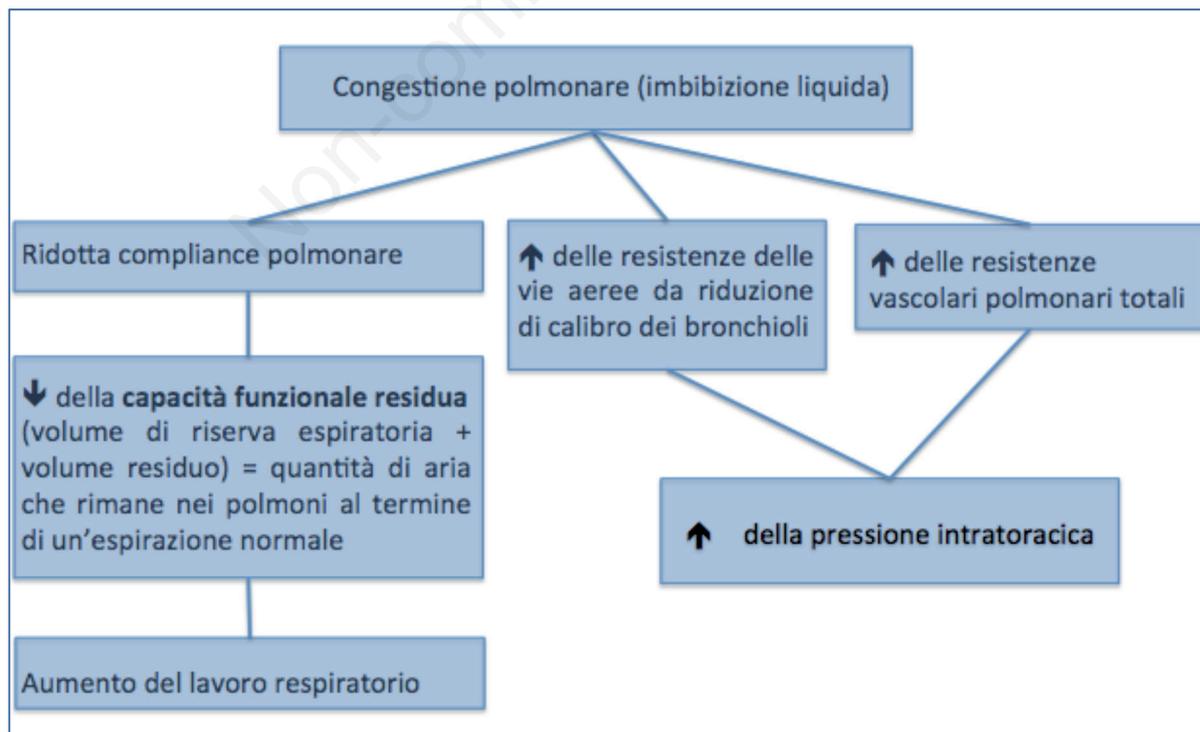


Figura 1. Effetti della congestione polmonare sulla funzionalità sulla vascolarizzazione polmonare.

nico¹⁰ riassumono la sintomatologia tipica dello scompenso cardiaco come riportato in Tabella 4.

Diagnosi laboratoristica e strumentale: focus su ecotoracica

Subito dopo la valutazione clinica, devono essere eseguiti alcuni fondamentali esami strumentali. L'importanza ed il valore diagnostico di ECG, Rx torace, ecocardiogramma, esami di laboratorio ed emogasanalisi sono noti a tutti, sia nel definire meglio la cardiopatia di base sia per individuare eventuali altre patologie associate o scatenanti. Riteniamo, comunque, opportuno fornire alcune brevi specificazioni.

L'esame ecocardiografico deve essere eseguito prontamente in condizioni di emergenza, quali la presenza di instabilità emodinamica, lo shock cardiogeno o il forte sospetto di alterazioni meccanico-strutturali, per le quali il trattamento tempestivo è salvavita: può rilevare deficit di contrattilità, rottura di pareti cardiache o setto interventricolare, tamponamento cardiaco, insufficienze valvolari acute o dissecazione aortica. Nel caso in cui non venga eseguito in emergenza, ma

dopo l'affidamento del paziente al setting di ricovero stabilito dall'esperto clinico, soprattutto nei casi in cui questi non abbia storia cardiologica nota o sia colto dal primo episodio di scompenso cardiaco acuto, l'esame preferibilmente deve essere programmato entro le prime 48 ore.¹²

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, ricordiamo che, se è vero che un valore di NT-proBNP <300 pg/mL solitamente esclude la diagnosi di EPAC, mentre valori >900 pg/mL tendono a confermarla, tuttavia bisogna ricordare che elevati valori di NT-proBNP potrebbero essere associati a svariate altre condizioni patologiche in cui il coinvolgimento cardiaco è secondario rispetto ad un'altra causa predominante (per es. stroke, insufficienza renale, BPCO, sepsi, tireotossicosi).¹³ Va, inoltre, ricordato che il dosaggio della Troponina, tipicamente incrementato nella sindrome coronarica acuta seguendo una curva crescente-decrescente, può essere comunque significativamente elevato in quasi tutte le condizioni di edema polmonare acuto, a causa della sofferenza dei miocardiociti, inducendo un attento percorso di diagnosi differenziale.

L'emogasanalisi arteriosa andrebbe sempre effettuata sia per la completa valutazione degli scambi gas-

Tabella 2 . Possibili cause scatenanti di scompenso cardiaco e quindi EPAC.

Condizioni predisponenti lo scompenso cardiaco	
Patologie miocardiche	Cicatrice miocardica
<i>Cardiopatia ischemica</i>	Miocardio stordito o ibernato
	Patologia coronarica
	Anomalie nella microcircolazione coronarica
	Disfunzioni endoteliali
Danno tossico	Abuso di sostanze (alcol, cocaina, amfetamine, steroidi)
	Metalli pesanti (rame, ferro, piombo, cobalto)
	Farmaci (antibiotici, immunomodulatori, antidepressivi, antiaritmici, FANS, anestetici)
	Radiazioni
Danno infiammatorio/ Immunomediato	Infettivo (batteri, spirochete, funghi, protozoi, parassiti)
	Non infettivo (miocardite a cellule giganti, patologie reumatologiche, miocarditi eosinofile)
Patologie infiltrative	Metastasi o infiltrazioni neoplastiche
	Non neoplastiche (amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, malattia di Fabry)
Disordini metabolici	Ormonali (patologie tiroidee, acromegalia, deficit di GH, ipercolesterolemia, m. di Addison, diabete, sindrome metabolica, feocromocitoma, patologie correlate alla gravidanza)
	Nutrizionali (deficit di tiamina, L-carnitina, selenio, ferro, fosfato, calcio, obesità)
Anomalie genetiche	Varie cardiomiopatie (ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro)
Condizioni anomale di carico	
Ipertensione	Cardiopatia ipertensiva
Difetti strutturali	Acquisiti (valvulopatie mitralica, aortica, tricuspidalica e polmonare)
	Congeniti (difetti del setto atriale e ventricolare, valvulopatie, altri)
Patologie pericardiche	Pericardite costrittiva e versamento pericardico
Patologie endocardiche	Sindrome ipereosinofila, fibrosi endomiocardica, fibroelastosi endocardica
Aumento gittata cardiaca	Anemia severa, sepsi, tireotossicosi, morbo di Paget, fistola artero-venosa, gravidanza
Sovraccarico di volume	Insufficienza renale, sovraccarico iatrogeno di fluidi
Aritmie	Tachiaritmie (aritmie atriali e ventricolari)
	Bradiaritmie (malattie del nodo del seno, disordini di conduzione)

sosi, dell'equilibrio acido-base e dei lattati, sia perché consente di calcolare del rapporto P/F (pressione parziale di O₂/frazione inspirata di O₂): un rapporto P/F <200 segnala una situazione di distress respiratorio pericolosa per la vita, meritevole di assistenza in terapia intensiva.¹⁴

Un focus particolare merita l'*ecografia toracica*, in quanto metodica di recente introduzione ed eseguibile facilmente al letto del paziente a cura del medico internista. L'impiego dell'*ecografia toracica* nello studio della patologia acuta polmonare ha permesso di migliorare la accuratezza diagnostica, in associazione

Tabella 3. Fattori precipitanti uno scompenso cardiaco, responsabili di EPAC.

Fattori precipitanti lo scompenso cardiaco
• Sindrome coronarica acuta
• Tachiaritmie
• Eccessivo innalzamento pressorio
• Infezioni
• Non aderenza alle terapie e alla ridotta introduzione di fluidi e sodio
• Bradiaritmie
• Sostanze tossiche
• Farmaci
• Riacutizzazione di BPCO
• Embolia polmonare
• Chirurgia e complicanze perioperatorie
• Aumento del tono simpatico, cardiomiopatie correlate allo stress
• Disordini metabolici ed ormonali
• Insulti cerebrovascolari
• Cause meccaniche acute: complicazioni di sindromi coronariche acute con rotture miocardiche (rottura di parete, rottura del setto, rigurgito mitralico acuto), trauma toracico o interventi cardiaci, disfunzioni di valvole native o protesiche secondarie ad endocardite, dissezione aortica, trombosi aortica)

Tabella 4. Manifestazioni cliniche dello scompenso cardiaco.¹⁰

SINTOMI	SEGNI
Tipici	Specifici
Affanno	Elevata pressione giugulare
Ortopnea	Reflusso epatogiugulare
Dispnea parossistica notturna	Terzo tono cardiaco (ritmo di galoppo)
Ridotta tolleranza all'esercizio	
Fatica, astenia, aumento dei tempi di recupero dopo attività fisica	
Gonfiore delle caviglie	
Meno tipici	Aspecifici
Tosse notturna	Aumento di peso (>2 kg/settimana)
Respiro fischiante	Perdita di peso (nello scompenso cardiaco avanzato)
Sensazione di gonfiore	Cachessia
Perdita dell'appetito	Soffio cardiaco
Confusione (specialmente nei pazienti anziani)	Edemi declivi
Depressione	Riduzione del murmure vescicolare ed ottusità bibasale alla percussione (versamento pleurico)
Palpitazioni	Tachicardia
Vertigini	Polsa aritmica
Sincope	Tachipnea
Respiro di Cheyne-Stokes	
Epatomegalia	
Ascite	
Estremità fredde	
Oliguria	

alle tradizionali tecniche radiologiche. Infatti il radiogramma del torace, eseguito spesso in urgenza, in condizioni tecniche precarie e con decubito supino obbligato di un paziente scarsamente collaborante, non possiede una qualità soddisfacente atta a riconoscere condizioni di sindrome interstiziale.

Una recente metanalisi ha nuovamente dimostrato un riscontro già noto in letteratura: nel confronto tra Rx del torace ed Ecotoracica eseguiti in pazienti con edema polmonare acuto, quest'ultima possiede una sensibilità maggiore del 20% rispetto alla prima nel porre diagnosi di congestione dell'interstizio polmonare, mentre la specificità delle due metodiche rimane sovrapponibile. Quindi con l'ecotoracica è possibile ridurre il numero di falsi negativi che possono fuorviare la diagnosi, se utilmente associata al radiogramma del torace.¹⁵

La tecnica ecografica prevede l'utilizzo sia di sonde Convex a frequenza compresa tra 2 e 5 MHz, che di sonde lineari con frequenza di 5-12 MHz. Le strutture parietali del torace sono costituite dal piano cutaneo e sottocutaneo, dalle strutture fibromuscolari della parete, dalle coste e dalla linea di interfaccia tra i foglietti pleurici. Le coste impediscono il passaggio di ultrasuoni e determinano il caratteristico segno del cono d'ombra posteriore. Il contenuto del polmone è esplorabile grazie alla presenza di artefatti, originanti dalla linea pleurica: le linee A, a decorso orizzontale, ripetono costantemente ad intervalli regolari tale linea in profondità. Le linee B invece appaiono come riverberi ecogeni a decorso verticale, a 'coda di cometa', che si dirigono in profondità cancellando le linee A, e se numerose possono anche diventare confluenti. Sono rare nei soggetti normali, ma in numero elevato indicano la presenza di una sindrome interstiziale, riferibile a congestione dell'interstizio polmonare o ad altre situazioni (per es. fibrosi polmonare).¹⁶

L'esame ecografico *point-of-care* è poco invasivo, rapido, attuabile a letto del paziente in urgenza e non richiede strumentazione sofisticata. Secondo le linee guida di Volpicelli *et al.* del 2011, la valutazione ideale prevede la scansione di otto regioni del torace, le cui linee di confine sono la parasternale e le ascellari anteriore e posteriore. Altri due metodi possono essere alternativamente usati e possono risultare più rapidi: lo studio di almeno due regioni della parete anteriore del torace, o l'esplorazione di 28 diversi spazi intercostali. La positività di sindrome interstiziale in una regione è data dal riscontro di tre o più linee B in una scansione longitudinale tra due coste. In conclusione, per la conferma ecografica della diagnosi di edema polmonare acuto, almeno due regioni derivanti dalla scansione bilaterale dei polmoni devono presentare un numero maggiore o uguale a tre di linee B. Il numero di linee B rilevate ogni spazio intercostale può essere interpretato come una misura semiquantitativa del grado di congestione del parenchima polmonare.¹⁷ Per

ulteriori approfondimenti sul ruolo dell'ecografia toracica in area critica di Medicina interna si rimanda all'apposito articolo della presente monografia.

Gestione terapeutica del paziente con EPAC

L'EPAC pone il paziente in pericolo di vita, per cui, oltre ad una corretta e tempestiva diagnosi, è necessario trattare adeguatamente e precocemente, con terapie farmacologiche e non farmacologiche, non solo l'edema polmonare in sé, ma anche la patologia sottostante ed i fattori precipitanti.

- *Sindrome coronarica acuta*: tali pazienti saranno trattati in accordo alle linee guida ESC relative agli infarti miocardici acuti senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)¹⁸ e agli infarti miocardici acuti con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI).¹⁹ La coesistenza di una sindrome coronarica acuta e di uno scompenso cardiaco acuto identifica un gruppo di pazienti ad alto rischio, in cui è raccomandata un'immediata strategia invasiva di rivascolarizzazione (entro 2 ore dall'accesso in ospedale) indipendentemente dai risultati di ECG e biomarcatori.^{18,19}
- *Emergenza ipertensiva*: una tempestiva riduzione della pressione arteriosa deve sempre essere ricercata come target terapeutico primario e la terapia deve essere cominciata il prima possibile. Una riduzione pressoria importante (nell'ordine del 25% nel corso delle prime ore e successivamente più cautamente) con vasodilatatori e.v. in combinazione con diuretici dell'ansa è raccomandata.²⁰⁻²²
- *Tachiaritmie, bradicardie severe o disturbi di conduzione*: aritmie severe in pazienti in condizioni cliniche instabili dovrebbero essere corrette urgentemente attraverso terapia medica, cardioversione elettrica o pacemaker temporanei.²²⁻²⁴ La cardioversione elettrica è raccomandata se si ritiene che le aritmie atriali o ventricolari siano responsabili della compromissione emodinamica del paziente, così da ripristinare il ritmo sinusale e migliorare le condizioni cliniche. In casi selezionati, una angiografia urgente (con eventuale rivascolarizzazione, se necessario) e uno studio elettrofisiologico con ablazione con radiofrequenze può essere tenuto in considerazione come alternativa terapeutica.²³
- *Cause meccaniche acute*: come complicanza di sindrome coronarica acuta (rottura di parete libera, rottura del setto interventricolare, insufficienza mitralica acuta), come complicanza di trauma toracico o di intervento cardiaco, come insufficienza valvolare di valvola nativa o protesica o come dissecazione o trombosi aortica. L'ecocardiografia è essenziale per la diagnosi, la terapia solitamente richiede supporto circolatorio ed interventi chirurgici o percutanei.

- *Embolia polmonare acuta*: se confermata quale causa dello shock o dell'ipotensione, si raccomanda l'inizio immediato di terapia ripercussiva primaria attraverso trombolisi o embolectomia attraverso catetere o chirurgica. I pazienti che si presentano con embolia polmonare vanno trattati seguendo le linee guida appropriate.²⁵

La ventilazione non invasiva nell'EPAC

Le basi fisiopatologiche che costituiscono il razionale dell'impiego della NIV nell'EPAC sono le seguenti: i) aumento della capacità funzionale residua; ii) reclutamento alveolare; iii) riduzione dello shunt; iv) opposizione alla trasudazione di liquido a livello alveolare; v) riduzione del ritorno venoso al cuore destro; vi) miglioramento del post carico del ventricolo sinistro in conseguenza delle variazioni della pressione pleurica.

In condizioni di normale respirazione, la pressione all'interno delle vie aeree in fase inspiratoria è negativa (3-5 cmH₂O), mentre in fase espiratoria diviene positiva (3-5 cmH₂O); alla fine dell'espirazione la pressione è zero. Attraverso la CPAP (*continuous positive airway pressure*) possiamo applicare una pressione positiva sulla pressione di fine espirazione (*positive end expiratory pressure*, PEEP). Tale PEEP

(5-7,5-10 cmH₂O) sarà somministrata in maniera continua durante tutto il ciclo respiratorio, innalzando da zero a 5-7,5-10 cmH₂O il livello di pressione di fine espirazione ovvero la base sulla quale continueranno ad oscillare i valori pressori positivi e negativi durante gli atti respiratori producendo effetti ventilatori ed effetti emodinamici (Figura 2).²⁶

La CPAP è in grado di ridurre in maniera significativa e rapida il lavoro respiratorio agendo sui FATTORI MECCANICI che ne determinano l'aumento pur non determinando una vera e propria VENTILAZIONE (non prevede, infatti, due differenti livelli di pressione tra inspirazione ed espirazione), come risultato avremo la *riduzione della frequenza respiratoria* e l'*aumento della ventilazione alveolare*.²⁶

Uso della CPAP nell'EPAC: evidenze

In letteratura è riportato che la CPAP confrontata con la terapia standard (ossigenoterapia + tx medica) migliora: i) quadro clinico; ii) distress respiratorio; iii) parametri emogasanalitici, con conseguente minor ricorso all'intubazione oro-tracheale (IOT).²⁷⁻³⁰

- nel 2004 il Trial di L'Her e coll. evidenziava riduzione della mortalità intraospedaliera a 48 h con interruzione dello studio per motivi etici;³⁰

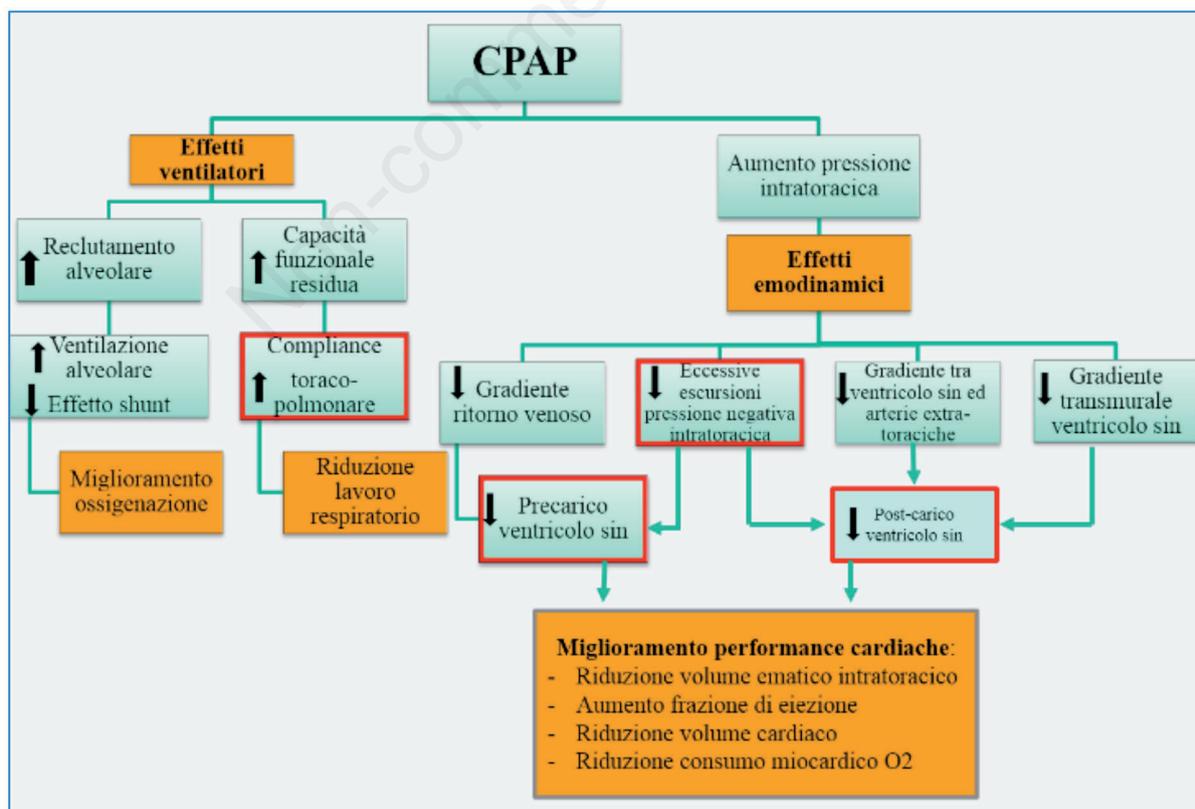


Figura 2. Effetti fisiopatologici della CPAP nell'EPAC (tratto da: Ventrella F., 2015).²⁶

- nel 2008 il Trial 3CPO, 1069 pz (*three interventions in cardiogenic pulmonary oedema*, NEJM) confermava gli effetti di CPAP e NIV sul miglioramento del quadro clinico ed emogasanalitico, ma nessun vantaggio sulla mortalità;³¹
- nel 2008 dalla metanalisi Cochrane (21 trials, 1071 pz) emergeva che CPAP e NIV riducono la mortalità e la necessità di *intubazione*;³²
- nel 2013 l'update metanalisi Cochrane (31 trials, 2916 pz) evidenziava significativa riduzione della mortalità dei pz con EPCA in CPAP.³³

NIV a doppio livello di pressione nell'EPAC

Rispetto alla CPAP, ci aspetteremmo che il supporto pressorio inspiratorio da parte del ventilatore offra una maggiore riduzione del lavoro respiratorio nei pz con EPAC ipercapnico, nei quali l'eccessivo carico di lavoro dei muscoli respiratori ha indotto fatica e quindi ipoventilazione. Tuttavia nel confronto tra CPAP e NIV si riscontra una sostanziale equivalenza.

Alcuni Trials degli anni 90 dimostravano efficacia su quadro clinico, parametri emogasanalitici e prevenzione dell'intubazione, ma facevano emergere una aumentata incidenza di infarto miocardico acuto^{34,35} e della mortalità³⁶ che, tuttavia, studi successivi non hanno confermato (probabilmente tali effetti negativi erano dovuti a difetti di selezione casistica, come ad esempio il reclutamento di pz con dolore toracico già in PS).

CPAP e NIV secondo le linee guida (LG) negli anni

American Thoracic Society/European Respiratory Society (2001)

CPAP + terapia medica standard può migliorare lo scambio di gas e lo stato emodinamico e prevenire IOT in pz con EPA.

British Thoracic Society (2002 e 2008)

CPAP efficace nei pz con EPAC che rimangono ipossiemicici nonostante il trattamento medico massimale; NIV riservata ai pz che non migliorano con CPAP/ ipercapnici.

American College of Emergency Physicians (2007)

CPAP efficace nei pz dispnoici con insufficienza cardiaca acuta senza ipotensione o necessità urgente di IOT per migliorare FC, FR, PA e ridurre la necessità di IOT e la mortalità intraospedaliera.

Canadian Critical Care Society (2011)

CPAP o NIV efficace nei pz con EPAC ed insuffi-

cienza respiratoria in assenza di shock o SCA che richieda urgente rivascolarizzazione coronarica

Agency for Clinical Innovation (New Sud Wales-Australia) (2014)

CPAP indicata nei pz con EPAC e insufficienza respiratoria, in assenza di shock o SCA che richieda urgente rivascolarizzazione coronarica

LG ESC

- LG ESC (2005): CPAP e NIV sono trattamenti di prima linea insieme alla terapia farmacologica standard nell'IRA da EPAC;
- LG ESC (2008): CPAP dovrebbe essere considerata il prima possibile in ogni pz con EPAC ed insufficienza cardiaca acuta con ipertensione, mentre deve essere usata con cautela nello shock cardiogeno e nell'insufficienza ventricolare destra;
- LG ESC (2012): CPAP e NIV devono essere presi in considerazione in pz dispnoici con edema polmonare e FR >20 atti/min (o che non rispondono ad ossigeno tx e tx farmacologica) per migliorare la dispnea, ridurre ipercapnia e acidosi; evitata se PAS < 85 mmHg;

LG ESC 2016

Di seguito, invece, quanto riportato nelle LG ESC 2016 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto:¹⁰

- Il monitoraggio transcutaneo della saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂) è raccomandato (classe I, livello C).
- La misurazione attraverso sangue venoso del pH sanguigno e della pressione parziale di CO₂ (se possibile anche la valutazione dei lattati) dovrebbero essere prese in considerazione, in particolare nei pazienti con edema polmonare acuto o precedente storia di BPCO. Nei pazienti con shock cardiogeno è preferibile la misurazione attraverso sangue arterioso (classe IIa, livello C).
- L'ossigenoterapia è raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco acuto e SpO₂ <90%, oppure con pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂) <60 mmHg, per correggere l'ipossiemia (classe I, livello C).
- La NIV (CPAP, BiPAP) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con distress respiratorio (frequenza respiratoria >25/min, SpO₂ <90%) e iniziata il più precocemente possibile, così da diminuire il distress respiratorio e ridurre il ricorso all'intubazione endotracheale. La NIV inoltre riduce la pressione arteriosa e va utilizzata con cautela nei pazienti ipotensi (classe IIa, livello B).
- L'intubazione è raccomandata nel caso in cui l'insufficienza respiratoria, che provoca ipossiemia

- ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg) e acidosi ($\text{pH} < 7,35$), non possa essere trattata in maniera non invasiva (classe I, livello C).
- L'ossigenoterapia nella fase acuta dello scompenso cardiaco non va utilizzata di prassi, nei pazienti senza ipossiemia, poiché provoca vasocostrizione e riduce la gittata cardiaca. Inoltre in caso di BPCO, l'iperossigenazione può incrementare la modificazione del rapporto ventilazione/perfusione, sopprimendo la ventilazione e provocando ipercapnia.
 - Durante l'ossigenoterapia, bisognerebbe monitorare l'equilibrio acido-base e la saturazione di ossigeno (SpO_2) per via transcutanea. La NIV include sia la CPAP che la BiPAP (Bi-level positive pressure ventilation), garantendo, quest'ultima, anche supporto pressorio durante l'inspirazione e risultando perciò particolarmente indicata nei pazienti che si presentano con ipercapnia, più tipicamente pazienti affetti da BPCO.
 - La congestione colpisce la funzionalità polmonare, aumenta gli shunt intrapolmonari provocando conseguentemente ipossiemia. La frazione di ossigeno inspirata (FiO_2) dovrebbe essere aumentata sino al 100% se necessario, usando come parametro di riferimento SpO_2 , a meno che non sia controindicato. L'iperossia, tuttavia, deve essere evitata.
 - La NIV diminuisce il distress respiratorio e sembra ridurre anche il ricorso ad intubazione e la mortalità, sebbene i dati riguardanti la mortalità non siano del tutto esaustivi.
 - La CPAP è una tecnica utilizzabile anche in un setting pre-ospedaliero, poiché è più semplice rispetto al la PS + PEEP (*Pressure Support + Positive End-Expiratory Pressure*) e richiede un addestramento ed una strumentazione ridotti. All'arrivo in ospedale, pazienti che presentano ancora segni di distress respiratorio dovrebbero proseguire con una ventilazione non invasiva, preferibilmente una PS+PEEP, in caso di acidosi o ipercapnia, specialmente in coloro che abbiano una storia pregressa di BPCO o segni di affaticamento.

In Figura 3 è riportato l'algoritmo terapeutico suggerito dalle linee guida ESC per i pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Nell'edema polmonare derivante da insufficienza cardiaca acuta con quadro emodinamico di ipotensione arteriosa e bassa portata/shock cardiogeno, la CPAP andrebbe utilizzata con *cautela* a causa dell'effetto ipotensivante e di riduzione del pre-carico indotto dalla PEEP.

L'*European Respiratory Society/American Thoracic Society*³⁷ ha recentemente prodotto un documento per l'applicazione clinica della NIV sulla base della letteratura più recente. Le raccomandazioni sono basate sulla metodologia GRADE (*Grades of Recom-*

mendation, Assessment, Development and Evaluation) Per ciascuna domanda attuabile. In conclusione: la NIV bi-level o la CPAP sono raccomandate per i pazienti con insufficienza respiratoria acuta secondaria ad edema polmonare cardiogeno (Raccomandazione forte, moderata certezza delle prove). Tale raccomandazione non si applica ai sottogruppi di pz con sdr coronarica acuta o shock cardiogeno. La raccomandazione include sia NIV bilevel che CPAP, poiché attualmente è dimostrato un beneficio significativo di entrambi gli interventi rispetto alle cure standard e *prove insufficienti per raccomandare una modalità rispetto all'altra*.

Quali impostazioni per CPAP e NIV e quale monitoraggio?

Il livello di CPAP consigliato nell'EPAC è di 10 cmH_2O (3-5 cmH_2O nei pz con EPAC a bassa portata). Per quanto riguarda la NIV sono stati proposti due differenti approcci. Il primo prevede una maggiore differenza tra i livelli pressori in fase espiratoria e quelli in fase inspiratoria: i) 5 cmH_2O di PEEP (successivi aumenti di 1 cmH_2O) e 10 cmH_2O di pressure support inspiratorio sovra-PEEP (con incrementi successivi di 2 cmH_2O); ii) Il secondo parte da più elevati valori di PEEP a cui si aggiunge un supporto inspiratorio più contenuto: 10 cmH_2O di PEEP e supporto inspiratorio più contenuto (PS 5 cmH_2O).

La FiO_2 deve partire da 40-60% e andrebbe variata per raggiungere il target di 94-98% SpO_2 (88-92% nei pz BPCO).

La durata della ventilazione è variabile e dipende dalla risposta del pz; nella maggior parte dei trials la durata della CPAP andava da 3 a 9 ore e quella della NIV dalle 2 alle 15 ore. L'interfaccia (maschera oronasale, casco) dipenderà dalla disponibilità e dall'adattamento del pz. Il monitoraggio andrebbe eseguito attraverso monitor multiparametrici, se disponibili, che controllino SpO_2 , FR, FC, ECG, temperatura corporea, pressione arteriosa. Importante il controllo della diuresi. EGA all'arrivo del pz e dopo 30-60 min dall'inizio del trattamento. Successivi controlli EGA dopo 2-3 ore o dopo 6-12 ore a seconda della gravità del pz.

Controindicazioni

Ecco riassunte le condizioni che controindicano l'uso della NIV:

- Arresto respiratorio (apnea o bradipnea $\text{FR} < 12$);
- Instabilità emodinamica (shock, aritmie, cardiopatia ischemica);
- Secrezioni eccessive o tosse inefficace;
- Necessità di proteggere le vie aeree (vomito, traumi, ustioni);

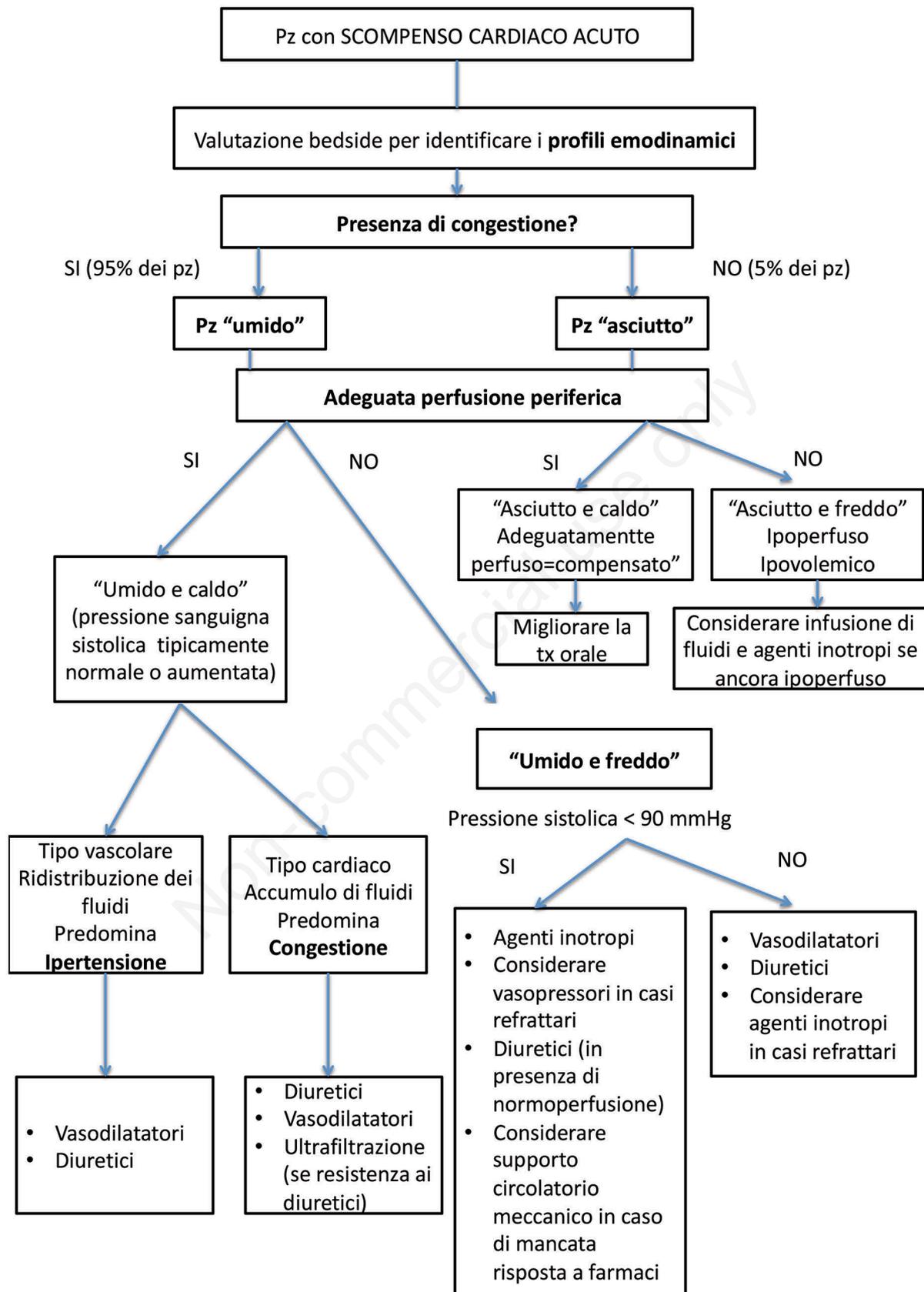


Figura 3. Algoritmo di gestione dell'insufficienza cardiaca acuta (tratto da Linee guida ESC 2016).¹⁰

- Agitazione psicomotoria, pz non collaborante;
- Traumi facciali e anomalie anatomiche che impediscono l'aderenza della maschera;
- Recente chirurgia facciale o esofago-gastrica;
- Pneumotorace, pneumomediastino;
- Coma (scala di Kelly 5-6).

Conclusioni

Nel trattamento dei pazienti con EPAC la CPAP è l'intervento di prima scelta rispetto alla NIV a doppio livello di pressione, grazie alla tecnologia più semplice, all'apparecchiatura meno costosa e al fatto che è applicabile in setting diversi e non solo in terapia intensiva o area critica. La NIV a doppio livello di pressione è invece più opportuna in caso di fallimento della CPAP nel miglioramento del distress respiratorio e dell'ipercapnia

Bibliografia

1. Aliberti, S., Rosti, V.D., Travieso, C. et al. A real life evaluation of non invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a multicenter, perspective, observational study for the ACPE SIMEU study group. *BMC Emerg Med* 18, 61 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0216-z>
2. West JB. *Respiratory physiology. The essentials*. Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012
3. Harris RS. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care* 2005;50:78-98.
4. Sánchez-Godoy JA. *Respiratory physiology*. In: Gabriel EA, Salerno T, eds. *Principles of pulmonary protection in heart surgery*. Vol. 9. London: Springer-Verlag Ltd.; 2010.
5. Kee K, Naughton MT. Heart failure and the lung. *Circ J* 2010;74:2507-16.
6. Petermann W, Barth J, Entzian P. Heart failure and airway obstruction. *Int J Cardiol* 1987;17:207-9.
7. Faggiano P, Lombardi C, Sorgato A, et al. Pulmonary function tests in patients with congestive heart failure: effects of medical therapy. *Cardiology* 1993;83:30-5.
8. Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Effect of lung inflation on pulmonary vascular resistance by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53:1110-5.
9. Sylvester JT, Mitzner W, Ngeow Y, Permutt S. Hypoxic constriction of alveolar and extra-alveolar vessels in isolated pig lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:1660-6.
10. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 18,891–975 (2016).
11. Fabbri, L. M. & Marsico, S. A. *Edema polmonare*. In *Trattato di malattie respiratorie* 469 (EdiSES, 2013).
12. Members et al-2016-European Journal of Heart Failure (2016) doi:10.1002/ejhf.592
13. Roberts et al. 'The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting' - *BMJ*. 2015 Mar 4;350:h910. doi: 10.1136/bmj.h910.
14. ARDS Definition Task Force-'Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.' - *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
15. Anna M. Maw et al. - 'Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure. A Systematic Review and Meta-analysis' - *JAMA Netw Open*. 2019 Mar; 2(3): e190703.doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703
16. De Luca C1, Valentino M, Rimondi MR, Branchini M, Baleni MC, Barozzi L.-'Use of chest sonography in acute-care radiology.' - *J Ultrasound*. 2008 Dec;11(4): 125-34. doi: 10.1016/j.jus.2008.09.006. Epub 2008 Nov 6.
17. Volpicelli et al.-'International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound.' - *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4. Epub 2012 Mar 6.
18. Roffi, M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*.37,267–315 (2016).
19. Ibanez,B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*.(2017). doi:10.1093/eurheartj/ehx393
20. Cotter, G. et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet Lond. Engl.*351,389–393 (1998).
21. Levy, P. et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann. Emerg. Med.*50, 144–152 (2007).
22. Mancia, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*31, 1281–1357 (2013).
23. Priori, S. G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J*.36,2793–2867 (2015).
24. Kirchhof, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*50,e1–e88 (2016)
25. Konstantinides, S. V. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J*.35,3033–3069, 3069a–3069k (2014).

26. Ventrella F. Insufficienza respiratoria acuta cardiogena - ruolo della ventilazione non invasiva. *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine* 2015; 3:427-442.
27. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
28. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
29. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema. *Eur Heart J* 2002;23:1379-86.
30. L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 2004;30:882-8.
31. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-51.
32. 31. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005351
33. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD005351.
34. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
35. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
36. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Col Cardiol* 2000;36:832-7.
37. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Bram Rochweg, Laurent Brochard, Mark W Elliott, Dean Hess, Nicholas S Hill, Stefano Nava, Paolo Navalesi, Massimo Antonelli, Jan Brozek, Giorgio Conti, Miquel Ferrer, Kalpalatha Guntupalli, Samir Jaber, Sean Keenan, Jordi Mancebo, Sangeeta Mehta, Suhail Raoof. *European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2017, 50 (2).

La ventilazione non invasiva in Area Critica di Medicina Interna

Sebastiano Cicco,^{1,2} Luigi Iamele,³ Francesco Ventrella⁴

¹Medicina di Emergenza e Urgenza, PO don Tonino Bello, ASL BA, Molfetta (BA); ²Medicina Interna G. Baccelli, AUOC Policlinico di Bari, Bari; ³Divisione di Pneumologia A. Blasi, Azienda Sanitaria Locale BR - Ospedale A. Perrino, Brindisi; ⁴Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia

Introduzione

La ventilazione meccanica non invasiva (*non-invasive ventilation* - NIV) è un presidio fondamentale nella gestione dei pazienti con insufficienza respiratoria (IR). Il primo presidio utile allo scopo è stato il ventilatore di Drinker e Shaw. Ideato nel 1929 e universalmente noto come *'polmone d'acciaio'*, era un cilindro metallico che avvolgeva completamente il paziente sino al collo, creando con una pompa per il vuoto una pressione negativa intermittente intorno al torace del paziente, provocandone l'espansione con conseguente pressione negativa all'interno delle vie aeree, che richiamava aria dall'esterno. Il vuoto intorno al torace permetteva l'inspirazione mentre il ritorno a pressione atmosferica (con conseguente caduta pressoria negativa sino allo zero) facilitava l'espirazione per ritorno elastico.¹

Il principio di funzionamento del polmone d'acciaio è analogo a quello della respirazione fisiologica, che si basa sulla pressione negativa creata dai muscoli respiratori, ma l'applicazione pratica della ventilazione artificiale a pressione negativa è estremamente disagiata per il paziente, com'è facilmente intuibile.

Il progresso tecnico ha permesso un cambio di paradigma nella ventilazione artificiale, realizzando supporti ventilatori che funzionano creando nelle vie respiratorie una pressione positiva che si somma a quella atmosferica. Nella ventilazione a pressione positiva l'ingresso dell'aria nelle vie respiratorie consegue alla pressione positiva creata all'interno dell'albero bronchiale. Al cessare della pressione po-

sitiva inspiratoria, le forze di ritorno elastiche del polmone consentono l'espirazione.

L'uso della ventilazione meccanica a pressione positiva è stato fondamentale nel ridurre la mortalità da IR. Tale successo è stato per la prima volta sperimentato estesamente nel corso della epidemia in Scandinavia di Poliomielite occorsa nei primi anni '50. L'uso della ventilazione meccanica ha permesso infatti di ridurre la mortalità dall'80% al 25%.

Il collegamento (interfaccia) tra il ventilatore ed il paziente può avvenire: i) attraverso un tubo collocato all'interno delle vie respiratorie (intubazione orotracheale - IOT, oppure cannula tracheostomica nei pazienti tracheostomizzati); questo è quanto avviene nella tradizionale ventilazione *invasiva*; ii) attraverso una maschera o un casco, come nella ventilazione *non invasiva* (NIV), così definita perché non vi sono corpi estranei che invadono l'interno delle vie aeree.

L'insufficienza respiratoria e la NIV

L'insufficienza respiratoria può essere parziale o globale (Tabella 1).

Si definisce parziale la IR che presenta solo ipossiemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) ed è indicativa di un deficit polmonare in un quadro altresì normale.² La IR globale, invece, è conseguenza di un deficit di pompa per l'incapacità del mantice toracico di assicurare una normale ventilazione, cioè un volume corrente (*'tidalico'*) normale ad ogni atto respiratorio. È definita dalla presenza contestuale di ipossiemia e ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).² Tra le cause che inducono la IR globale vi sono le alterazioni della gabbia toracica (come conseguenza di gravi deformità o traumi toracici, o nel caso obesità severa, per l'ingombro fisico che l'adipe crea alla meccanica muscolo-toracica) o per ridotta funzione dei muscoli respiratori. Tale condizione può essere a sua volta determinata da riduzione del drive neurologico sulla ventilazione (overdose di farmaci, lesioni cerebrali, disturbi respiratori nel sonno, ipotiroidismo), alterata trasmissione neuro-muscolare (lesioni del nervo frenico, malattia del motoneurone, botulismo, neuriti) o *'muscle weakness'* (ipoperfu-

Corrispondente: Francesco Ventrella, Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia.
E-mail: f.ventrella@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):32-39

sione, alterazioni elettrolitiche, ipossia, fatica, miopatie).³ Tuttavia la causa più frequente in entrambe è la combinazione di alterazioni strutturali polmonari in conseguenza a stati infiammatori cronici che inducono rimodellamento del parenchima polmonare con conseguente e consensuale ipossia, peggiorata qualora vi siano danni flogistici acuti.

Per quanto la clinica sia fondamentale nella valutazione del paziente con patologia respiratoria, la diagnosi di IR non è clinica, ma richiede sempre la misurazione della pressione parziale dei gas nel sangue arterioso, effettuata mediante emogasanalisi arteriosa (EGA). Tale test fornisce numerosi parametri fondamentali per la gestione del paziente. Un'attenta interpretazione di questo esame permette di fare diagnosi e di guidare nelle scelte terapeutiche da attuare. Permette inoltre di valutare il rapporto P/F tra la pressione parziale di ossigeno ematico (PaO₂) e la quantità di ossigeno somministrato (espresso come frazione del totale di aria inspirata - FiO₂). Qualora questo rapporto sia inferiore a 300, siamo dinanzi a un quadro di IR.³

La ventilazione polmonare non invasiva (NIV) a due livelli di pressione

La ventilazione polmonare a due livelli di pressione, una più elevata in fase inspiratoria (es. 15 cmH₂O) ed una più bassa in fase espiratoria (es. 5 cmH₂O) consente di sostenere in tutto o in parte il lavoro dei muscoli respiratori. Nel caso in cui il ventilatore vicaria tutto il lavoro respiratorio si realizza la ventilazione 'controllata' (paziente anestetizzato, intubato, interamente dipendente dal ventilatore meccanico). Quest'è il caso della tradizionale ventilazione meccanica invasiva, che richiede la connessione tra paziente e ventilatore tramite un tubo tracheale. Tale device è inserito all'interno delle

vie aeree attraverso la cavità orale ('*intubazione oro-tracheale*' o IOT), oppure attraverso un orificio tracheostomico, artificialmente creato. Tale modalità di ventilazione, creando una comunicazione diretta tra ambiente circostante e vie aeree inferiori, è gravata da complicazioni più spesso di tipo infettivo polmonare. È ormai accertato infatti, che la *ventilator-acquired pneumonia* (VAP) è la causa principale di mortalità e morbidità nelle Unità di Terapia Intensiva.⁴

Al contrario quando il paziente svolge una seppur minima parte del lavoro respiratorio si parla di '*ventilazione assistita*'. La NIV fa parte di quest'ultima tipologia. Essa inoltre minimizza le complicità legate all'IOT, in quanto utilizza un'interfaccia esterna al paziente, costituita da una maschera o un casco. Sulla base del meccanismo di funzionamento appare fondamentale per la NIV un certo grado di collaborazione da parte del paziente: poiché è '*assistita*' non può essere effettuata in tutti i pazienti, ed ha delle precise indicazioni e controindicazioni.

I suoi ambiti e modalità di applicazione sono oggi ben codificati da diverse linee guida internazionali.⁵⁻⁸

La NIV, utilizzabile in diverse forme di insufficienza respiratoria, si è dimostrata particolarmente efficace nel paziente con insufficienza respiratoria da BPCO riacutizzata.

Nel caso della BPCO riacutizzata grave, il lavoro dei muscoli respiratori è notevolmente aumentato, soprattutto a causa delle aumentate resistenze al flusso per broncocostrizione ed air trapping. Questa situazione può portare alla '*fatica*' respiratoria ed alla conseguente insufficienza ventilatoria o '*pump failure*', fino al coma ipercapnico acidotico ed all'*exitus*.⁹

Poiché la fatica respiratoria è un fenomeno reversibile, utilizzando un ventilatore, che sostiene, in tutto o in parte, il lavoro respiratorio, si consente ai muscoli respiratori di '*riposarsi*' ed alla concomitante terapia

Tabella 1. Cause di insufficienza respiratoria.

Tipo 1: <i>Lung failure</i> (parziale: ipossiémica)	Tipo 2: <i>Pump failure</i> (globale: ipossiémica ed ipercapnica)
<ul style="list-style-type: none"> • BPCO (forme meno gravi con alterazione del rapporto ventilazione/perfusione) • Polmoniti • Edema Polmonare • Fibrosi Polmonare • Asma • Pneumotorace • Embolia Polmonare • Iperensione Arteriosa Polmonare • Pneumoconiosi • Malattia Polmonare Granulomatosa • Patologia cardiaca congenita cianogena • Bronchiectasie • <i>Sindrome da distress respiratorio acuto</i> (<i>acute respiratory distress syndrome - ARDS</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • BPCO (forme più gravi con compromissione della pompa ventilatoria per fatica muscolare) • Asma severo • Overdose di droghe • Avvelenamenti • Miastenia gravis • Cifoscoliosi • Poliomielite, polineuropatie • Malattie primitive muscolari • Porfiria • Sezione midollare cervicale • Ipoventilazione primitiva alveolare • Sindrome da obesità e ipoventilazione • Edema Polmonare • Sindrome da distress respiratorio acuto (<i>acute respiratory distress syndrome - ARDS</i>) • Mixedema • Tetano

farmacologica di eliminare o ridurre le cause dell'eccessivo carico di lavoro.

La ventilazione rimane tuttavia un presidio temporaneo che si deve integrare con la terapia farmacologica. Quest'ultima deve essere mirata ad una progressiva riduzione delle resistenze al flusso (mediante broncodilatatori e/o steroidi) e ad un miglioramento delle resistenze elastiche (ad esempio riduzione di versamenti pleurici, miglioramento della congestione polmonare, ecc.). Tutto questo è fondamentale per poter consentire lo svezamento del paziente dal ventilatore.

La NIV utilizza ventilatori a pressione positiva, che funzionano creando una determinata pressione positiva all'interno delle vie aeree, cui consegue un determinato aumento di volume dei polmoni (con conseguente flusso di aria). La pressione da applicare nelle vie aeree (Paw) per espandere i polmoni, e quindi per somministrarvi un volume di aria all'interno, deve essere sufficiente per vincere due forze fisiche distinte, che vi si oppongono, cioè: ¹⁰ i) forze di natura elastica; ii) forze di natura resistiva.

Le forze elastiche sono quelle che si oppongono all'espansione volumetrica di gabbia toracica e polmone (cosiddetta elastanza), le forze resistive sono le resistenze che le vie aeree oppongono ad un flusso di gas al loro interno.

Il termine elastanza sta ad indicare la rigidità del complesso gabbia toracica-polmone, il cui inverso, cioè la 'compliance', indica la facilità con cui una variazione di pressione determina una variazione di volume. Se l'elastanza aumenta, la compliance diminuisce e viceversa.

La compliance di polmone e gabbia toracica può essere influenzata da molteplici processi patologici, quali fibrosi, versamento pleurico, cifoscoliosi, edema interstiziale, ecc., che rendono più rigido il complesso polmone-gabbia toracica e quindi richiedono più forza (pressione) per espanderlo.

La resistenza al flusso nelle vie aeree dipende dal calibro dell'albero bronchiale: più piccolo il calibro, più alta la resistenza al flusso (es. BPCO, asma).

Quindi, la pressione che il ventilatore deve creare nelle vie aeree per espandere il polmone di un determinato volume (V), e quindi per provocare un determinato flusso di aria all'interno delle vie aeree (fl), dipenderà dalle caratteristiche di resistenza delle vie aeree e di compliance della gabbia toracica del paziente in quel momento, oltre che ovviamente dall'entità del volume e del flusso che vogliamo fornire (è intuitivo che, a parità di altre condizioni, più volume di aria si vuole fornire, più pressione si deve esercitare).

Sulla base di queste brevi premesse fisio-patologiche si comprende come diventi necessario regolare i parametri di ventilazione in base alle specifiche condizioni patologiche dell'apparato respiratorio del singolo paziente in un determinato momento, modificandoli al cambiare di tali condizioni.

Scelta di ventilazione a pressione positiva

Esistono due modalità fondamentali: i) ventilazione volumetrica (o a controllo di volume); ii) ventilazione pressometrica (o a controllo di pressione).

La ventilazione *volumetrica* insuffla nelle vie respiratorie un determinato volume di aria (la cui quantità è scelta dall'operatore ed impostata direttamente sullo strumento): per ottenere ciò, si raggiungeranno pressioni positive all'interno delle vie aeree, la cui entità dipenderà dalle caratteristiche di resistenza delle vie aeree e di compliance della gabbia toracica del paziente in quel momento.¹⁰ Viene quindi garantito il volume di aria settato (variabile di controllo), ma a rischio di causare pressioni eccessivamente alte nei pazienti con alte resistenze e/o bassa compliance.

Nella ventilazione *pressometrica* viene erogata una determinata pressione inspiratoria costante (la cui entità è scelta dall'operatore ed impostata direttamente sullo strumento): a questa pressione corrisponderà un volume di aria, che penetra nelle vie aeree del paziente, la cui entità dipenderà dalle caratteristiche di resistenza delle vie aeree e di compliance della gabbia toracica del paziente in quel momento. Quindi nella ventilazione pressometrica la pressione è la variabile indipendente (variabile di controllo) (rimane costante al variare delle caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio); il volume di aria che riceve il paziente è invece la variabile dipendente. È pertanto più sicura, in quanto possiamo predeterminare il livello di pressione nelle vie aeree, evitando che possano crearsi pressioni tanto alte da causare un barotrauma (pneumotorace). Dall'altra parte, tuttavia, in caso di paziente con alte resistenze al flusso e/o con bassa compliance della gabbia toracica, alla pressione impostata può conseguire un volume di aria insufflata insufficiente alle necessità ventilatorie del paziente.¹⁰

In alcuni ventilatori in modalità pressometrica, vi è la possibilità di inserire, entro certi limiti, una 'garanzia' volumetrica: è possibile impostare un 'Volume target' o 'volume garantito', impostando al contempo non più un valore fisso di pressione inspiratoria, ma un intervallo di pressione di supporto tra un valore minimo ed uno massimo, all'interno del quale il ventilatore potrà adattare la pressione inspiratoria con l'obiettivo di raggiungere il volume corrente inserito. In altre parole in questa modalità ventilatoria, variamente denominata dalle diverse aziende produttrici, il ventilatore cercherà di garantire il volume corrente inserito, utilizzando il valore pressorio più basso entro l'intervallo di pressione di supporto impostato.

Affinché si possa avviare il ciclo respiratorio del ventilatore, cioè l'erogazione dell'onda di pressione o di volume in fase inspiratoria, c'è la necessità di uno stimolo ('trigger'). Nella ventilazione controllata il trig-

ger è 'a tempo', cioè l'inspirazione inizia a determinati intervalli di tempo preimpostati dall'operatore: il paziente non svolge alcun ruolo di stimolo. Nel caso della ventilazione assistita, invece, è il paziente che inizia spontaneamente l'inspirazione: tale atto causa nel circuito respiratorio una variazione di pressione o di flusso, che, percepita dal software del ventilatore, determina, al raggiungimento del valore preimpostato dall'operatore (sensibilità del trigger), l'erogazione dell'onda di pressione da parte del ventilatore. Il trigger a flusso è più sensibile, richiedendo uno sforzo molto minore da parte del paziente, e quindi è preferibile.

La modalità di ventilazione più usata nei setting assistenziali dei reparti di medicina Interna, vieppiù in Area critica di Medicina interna, è la 'Ventilazione a Pressione di Supporto' (PSV). In questa modalità di ventilazione il ventilatore fornisce una pressione positiva di base, di bassa intensità (ad esempio 5 cm H₂O), che è presente durante la fase espiratoria (PEEP, pressione positiva di fine espirazione, corrispondente concettualmente alla CPAP). A essa, in fase inspiratoria, si aggiunge un'ulteriore pressione positiva di maggiore entità (ad esempio 15 cm H₂O), indicata su alcuni ventilatori con PS (*Pressure Support*), che supporta il lavoro dei muscoli inspiratori.

Esistono alcuni ventilatori per NIV, a volte chiamati Bilevel o volte BiPAP (terminologie a volte diversamente interpretate nei vari contesti), di più semplice funzionamento, regolazione e gestione (spesso utilizzati anche per la ventilazione domiciliare), che prevedono l'impostazione di pochi parametri ventilatori, identificati tuttavia con una terminologia diversa da quella sopra descritta: i) EPAP (*Expiratory Positive Airway Pressure*) = pressione in fase espiratoria (corrisponde alla PEEP); ii) IPAP (*Inspiratory Peak Airway Pressure*) = pressione di picco in fase inspiratoria (concettualmente corrisponde alla PS). Tuttavia, non si tratta esclusivamente di una diversa terminologia, ma vi è anche una differenza funzionale. Nei ventilatori tradizionali PEEP e PS si sommano tra loro (cioè se si imposta una PEEP di 5 cmH₂O ed una PS di 15 cm H₂O, in fase inspiratoria il ventilatore dà una pressione di 20 cmH₂O); invece nel caso dei ventilatori Bilevel, EPAP ed IPAP non si sommano (in pratica se si imposta EPAP 5 cmH₂O e IPAP 15 cm H₂O, in fase inspiratoria il ventilatore dà una pressione di 15 cmH₂O, corrispondente esattamente all'IPAP impostata).¹⁰

Da quanto si è detto sopra appare evidente che la NIV svolge un ruolo essenziale durante la fase inspiratoria, in quanto il ventilatore, attraverso la pressione di supporto, sostiene una quota importante del lavoro respiratorio. Durante l'espirazione la pressione potrebbe tornare a zero, essendo l'espirazione una fase passiva, in cui non c'è lavoro respiratorio, ma intervengono le forze di ritorno elastico della gabbia tora-

cica. In realtà, durante la fase espiratoria, è generalmente utile la presenza della PEEP, cioè una pressione positiva sensibilmente bassa, ma comunque positiva rispetto allo zero. Questa PEEP, oltre che essere utile per il trattamento di molte condizioni patologiche concomitanti (come un'insufficienza cardiaca o un infiltrato bronco-pneumonico) che possono contribuire al determinismo dell'insufficienza respiratoria, è fondamentale per contrastare l'iperinflazione dinamica, cioè la presenza di una PEEP intrinseca (PEEPi) all'interno degli alveoli, detta anche auto-PEEP, una condizione tipica del paziente con BPCO. In questa frequente patologia, a causa della presenza dell'ostruzione bronchiale, i bronchioli si occludono prima che l'espirazione sia terminata. Ciò comporta che, alla fine dell'espirazione, all'interno degli alveoli rimane intrappolata una certa quantità di aria ('air trapping') a pressione positiva (generalmente 4-6 cmH₂O), detta appunto PEEPi, poiché gli alveoli non si sono svuotati completamente e la pressione al loro interno non si è azzerata, come succede invece nel soggetto normale.

La presenza della PEEPi ha riflessi negativi sulla successiva fase inspiratoria, in quanto il paziente, prima di riuscire ad aprire gli alveoli e quindi avviare effettivamente la ventilazione alveolare, dovrà innalzare la pressione delle vie aeree da zero al livello della PEEPi. La quota di lavoro respiratorio per raggiungere il livello di PEEPi (cosiddetto carico soglia) è assolutamente improduttiva e può costituire fino al 30% del lavoro respiratorio totale. In un paziente in fatica respiratoria rappresenta una condizione assolutamente sfavorevole. Applicando una PEEP 'estrinseca' tramite il ventilatore, di fatto eliminiamo la quota da lavoro per compensare la PEEPi. Questo vantaggio si somma all'effetto favorevole della pressione erogata durante la fase inspiratoria, aumentando l'efficacia complessiva della ventilazione.¹¹

Indicazioni e controindicazioni alla NIV

La NIV è un provvedimento terapeutico, il cui obiettivo fondamentale è a mettere a riposo i muscoli respiratori affaticati o comunque incapaci di rispondere alle richieste di lavoro respiratorio necessario all'organismo, migliorando la ventilazione alveolare e conseguentemente gli scambi gassosi polmonari. L'indicazione alla NIV deriva dall'integrazione di dati clinici e, soprattutto, emogasanalitici. Vanno sottoposti a NIV i pazienti con le seguenti caratteristiche cliniche e EGA.^{2,10-16}

Clinica: i) presenza di segni di fatica respiratoria: dispnea, uso dei muscoli respiratori accessori, respiro paradossale, aumentata frequenza respiratoria (≥ 25 atti/min); ii) alterazioni del sensorio (scala di Kelly 2-3-4); iii) SpO₂ <88% (in aria ambiente).

Emogasanalisi: i) pH <7.35 (dato più importante

in assoluto ed indispensabile); ii) $PCO_2 > 45$ mmHg o aumento rapido di PCO_2 ($> 15-20$ mmHg); iii) rapporto PaO_2/FiO_2 (P/F) < 300 .

Nota: Nei pazienti con BPCO elevati valori di PCO_2 con pH normale ($> 7,35$) non rappresentano mai di per sé indicazione alla NIV in acuto (essendo di solito espressione di una condizione cronica compensata).

Va premesso che i primi minuti di ventilazione sono fondamentali: l'adattamento e la tollerabilità del paziente alla ventilazione sono strettamente correlate con l'abilità e la pazienza del personale (medici ed infermieri) nel guidare, motivare ed 'accompagnare' il paziente nella procedura.

Al contrario, non possono essere sottoposti a NIV i pazienti che, pur essendo in insufficienza ventilatoria, presentino caratteristiche tali da imporre la sedazione profonda ed intubazione oro-tracheale:² i) arresto respiratorio (apnea o bradipnea $FR < 12$); ii) condizioni cliniche altamente instabili (shock, aritmie o cardiopatia ischemica incontrollate); iii) secrezioni eccessive e tosse inefficace (con la maschera diventa problematico espettorare); iv) necessita di proteggere le vie aeree (vomito, traumi, ustioni); v) agitazione psicomotoria, paziente non collaborante, claustrofobia; vi) traumi facciali, anomalie anatomiche che impediscono l'aderenza della maschera; vii) recente chirurgia facciale o esofago-gastrica; viii) pneumotorace, pneumomediastino; ix) coma (scala di Kelly 5-6); x) $pH < 7,10$.

Quest'ultima condizione rappresenta in realtà una controindicazione relativa, infatti si potrà trattare con NIV anche paziente con $pH < 7,10$ come alternativa all'IOT, qualora vi siano motivi che rendano impraticabile o altamente sconsigliabile l'IOT (paziente grande anziano,¹² pluripatologico, neoplastico avanzato,¹³ ecc.).

Obiettivi della ventilazione non invasiva

L'obiettivo primario della NIV è il miglioramento della condizione di IR, pertanto entro le prime due ore si dovrà ottenere il miglioramento dell'acidosi respiratoria, con incremento del pH e riduzione della $PaCO_2$, riduzione della dispnea, della Frequenza respiratoria e dell'impegno della muscolatura accessoria con associato miglioramento del dissincronismo toraco-addominale. Tutto questo deve essere proteso a ottenere il miglioramento del sensorio con la riduzione della scala di Kelly.

Al contrario, qualora dopo due ore di trattamento ventilatorio non invasivo, non si ottenga un miglioramento del quadro clinico e EGA ($SaO_2 < 90\%$ e $PaO_2 < 60$ mm Hg; pH non migliorato rispetto al basale; P/F < 180 ; $FR > 30$ atti/m) diviene mandatoria la valutazione rianimatoria per eventuale IOT e ventilazione meccanica invasiva.

La NIV ha permesso di migliorare il trattamento

dei pazienti con insufficienza respiratoria anche al di fuori dei reparti di terapia intensiva. Infatti, valutando come fallimento la morte del paziente o la necessità di IOT, la percentuale di successo nel trattamento della insufficienza respiratoria con la NIV varia tra il 65 e l'80% a seconda delle casistiche.¹⁷⁻²⁵ Tuttavia, considerata la complessità dei pazienti trattati, va considerato che il trattamento con la NIV è gravato da una percentuale di morte tra il 20 e il 38% e che il 15-28% dei pazienti presenta un peggioramento del quadro di insufficienza respiratoria dopo 48 ore di NIV (late NIV failure). Tra i fattori che influenzano il fallimento della NIV sono: l'eziologia dell'insufficienza respiratoria, il miglioramento del pH iniziale (con successo maggiore se il pH è superiore a 7,25) ancor più se tale miglioramento avviene nelle prime 1-2 ore, la gravità del paziente valutato con l'APACHE score (in particolare successo del trattamento si ottiene più facilmente per valori $< 20-29$), le comorbilità. L'età non è influente sulla prognosi: la mortalità dei pazienti grandi anziani non è differente da pazienti più giovani di 10 anni.

Effetti indesiderati della NIV

Come tutte le procedure mediche, ancor più quando prevedono l'utilizzo di device complessi come i ventilatori, la NIV presenta alcuni effetti indesiderati: i) ulcerazioni ponte nasale o viso; ii) distensione gastrica; iii) irritazione oculare; iv) secchezza e congestione oro-nasale; v) aspirazione conseguente a vomito con rischio di polmoniti da aspirazione; vi) barotrauma con pnx (raro); v) possibile diminuzione della gittata cardiaca.

Deve inoltre essere menzionata l'incapacità di utilizzare alcuni parametri clinico-strumentali per la valutazione dell'andamento clinico del paziente in NIV. Esempio lampante di questo è l'inaffidabilità del diametro della vena cava inferiore quale valutazione dello stato di riempimento del paziente. Infatti, modificando le pressioni intratoraciche, per la presenza di una pressione artificialmente intratoracica più alta di quella fisiologica, la vena cava apparirà sempre dilatata e non collassabile.

Criteri per svezzamento e sospensione della NIV

In linea generale durante la prima giornata di trattamento la NIV va mantenuta più a lungo possibile, compatibilmente con la tolleranza del paziente ed il rischio di ulcerazioni da decubito sul viso dovute alla pressione della maschera. Nei giorni successivi è buona norma prevedere cicli di diverse ore di ventilazione al mattino, al pomeriggio e la notte, intervallati

da opportuni periodi di sospensione, durante i quali assicurare comunque l'ossigenoterapia controllata con maschera di Venturi.

I criteri per la sospensione del trattamento vanno adattati al singolo caso. In generale si può ritenere raggiunta la *stabilizzazione clinica* delle condizioni respiratorie^{2,10,14} quando si ottengono le seguenti condizioni: i) FR <24/min; ii) FC <110/min; iii) PH >7,35; iv) SpO₂ > 90% (in FiO₂ del 30%).

A questo punto si può iniziare a ridurre il supporto pressorio (PS) a steps di 2-4 cmH₂O per volta e a prolungare ulteriormente gli intervalli di sospensione.

Non esiste un tempo prestabilito di giorni di durata della NIV. Il quadro clinico e l'EGA del singolo paziente sono gli unici indicatori per sospendere in sicurezza il trattamento ventilatorio.

La NIV potrà essere interrotta se, a distanza di diverse ore dalla sospensione della ventilazione ed in respiro spontaneo, si ottengono stabilmente i seguenti parametri: i) FR <30/min; ii) PH >7,35; iii) SpO₂ >90% con FiO₂ <40%; iv) assenza di dispnea grave e di alterazione dello stato di coscienza; v) stabilità emodinamica.

In caso di insuccesso, riprendere la ventilazione e ritentare più gradualmente lo svezzamento.

Pratica clinica basata sulle evidenze

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono tra le principali cause di ospedalizzazione e tra la prime diagnosi di dimissione dei reparti di Medicina Interna: circa il 20% presenta una insufficienza respiratoria ipercapnica già all'ingresso o la svilupperà nel corso della degenza,²⁶⁻²⁸ costituendo un indicatore prognostico negativo. L'utilizzo della NIV è di comprovata notevole efficacia nei pazienti con BPCO per prevenire l'acidosi respiratoria (qualora la PaCO₂ sia in fase di acuta elevazione ma il pH ancora ai limiti bassi del normale), prevenire l'IOT e la ventilazione invasiva nei pazienti con acidosi lieve-moderata associata a distress respiratorio o in alternativa alla IOT in pazienti non candidabili a essa.²⁹

Come già accennato in precedenza, va sottolineato che la NIV non cura la riacutizzazione della BPCO, ma interviene sulla fatica dei muscoli respiratori, ad essa conseguente, che porta all'insufficienza ventilatoria. Quindi non va mai trascurato il massimo impegno nel trattamento farmacologico (cortisonici sistemici, antibiotici, broncodilatatori inalatori short-acting, ossigeno), che da solo può risolvere le forme di riacutizzazione ipercapnica non acidotica e a volte anche le forme con acidosi minima,³⁰⁻³³ nelle quali non è consigliabile essere troppo precoci nell'avvio della

NIV: dopo 30-60 minuti di terapia farmacologica l'acidosi può risolversi senza necessità di procedere alla ventilazione.

A proposito dell'ossigenoterapia va sottolineato che dev'essere controllata avendo un il target di saturazione ematica da raggiungere di 88-92%, target correlato ad una migliore prognosi.^{34,35}

Nei pazienti con riacutizzazione di BPCO e acidosi respiratoria, la NIV riduce la sensazione di dispnea, la necessità di IOT, la necessità di ricovero in terapia intensiva e la lunghezza della degenza, migliorando, in definitiva, la sopravvivenza.³⁶⁻³⁸ Quest'effetto è conseguenza anche della riduzione sia delle infezioni respiratorie che di quelle di altri distretti.^{39,40} Nessun trial clinico ha mostrato un peggioramento nei pazienti sottoposti a NIV rispetto al management non ventilatorio standard, mostrandosi al contempo cost-effective.⁴¹

Asma

La NIV è usata in combinazione con il trattamento farmacologico convenzionale con lo scopo di ridurre la fatica dei muscoli respiratori, migliorare la ventilazione, ridurre la dispnea e evitare l'IOT. Tuttavia nelle crisi d'asma questa è una rara eventualità.

Studi clinici non controllati hanno mostrato un miglioramento in pazienti selezionati. Al contrario trial clinici randomizzati e meta-analisi non hanno mostrato miglioramento degli outcome confrontando la NIV con la terapia standard.⁴²

Pertanto, visti i dati non concordi e considerato il rischio di peggioramento dell'iperinsufflazione dall'utilizzo della PEEP, le Linee Guida internazionali non consigliano l'utilizzo della NIV nei pazienti asmatici.²

Edema polmonare acuto (EPA) cardiogeno

Insieme alla BPCO riacutizzato, l'EPA cardiogeno è l'altra patologia di elevata frequenza in Medicina interna che si giova grandemente della ventilazione non invasiva, più spesso CPAP.⁴³

Per l'approfondimento di tale argomento si rimanda all'apposito articolo di questa monografia.

Conclusioni

L'introduzione della NIV in reparto di Medicina interna richiede una decisione ed una strategia d'equipe: è necessario che sia stato adottato uno specifico protocollo riguardo a indicazioni, controindicazioni assolute e relative, modalità di erogazione, monitoraggio clinico e strumentale, modalità di sospensione. Tutto ciò può non essere facile, ma serve effettivamente ai nostri pazienti ed è un'ottima occasione di cambiamento per noi medici internisti. È importante affrontare la sfida del cambiamento con impegno e *'volontà forte'*, avendo

coscienza dei propri limiti per evitare il rischio dell'imprudenza.¹⁰ È opportuno infine mantenere dei buoni rapporti di collaborazione con i rianimatori, in quanto, in caso di fallimento della NIV, si deve poter procedere, senza indugio, all'intubazione oro-tacheale ed alla ventilazione invasiva. Pertanto è fondamentale assicurare uno stretto monitoraggio clinico (parametri vitali, andamento della dispnea) ed emogasanalitico, particolarmente nelle prime 1-2 ore di ventilazione, per riconoscere precocemente l'eventuale fallimento della NIV e non ritardare ulteriormente l'intubazione oro-tracheale e la ventilazione invasiva in rianimazione, ritardo che si è dimostrato fattore di rischio indipendente per aumento di mortalità.⁹

Va, infine, sottolineato che le indicazioni più consolidate per l'utilizzo della ventilazione non invasiva in Medicina interna, oltre che nelle terapie intensive, sono l'insufficienza respiratoria globale da BPCO per la NIV a doppio livello di pressione e l'edema polmonare acuto per la CPAP. L'uso della NIV in altre forme di insufficienza respiratoria non può vantare, allo stato attuale, un livello di evidenza scientifica elevato tanto da rappresentare il gold standard di trattamento, e pertanto la sua applicazione va considerata con maggiore cautela.⁸

Bibliografia

1. P. Navalesi, M. Campanini et al. La ventilazione non invasiva in Medicina Interna Quaderni di Italian Journal of Medicine 2015; 391-498
2. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50(2):1602426. doi:10.1183/13993003.02426-2016
3. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2003 22: 3s-14s; DOI: 10.1183/09031936.03.00038503
4. Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. *Eur J Inter Med* 2012;23:420-8.
5. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426
6. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016;71: ii1-ii35
7. Sanchez D, Smith G, Piper A and Rolls K. Non-invasive Ventilation Guidelines for Adult patients with Acute Respiratory Failure: a clinical practice guideline. 2014 - Agency for Clinical Innovation NSW government Version 1, Chatswood NSW, ISBN 978-1-74187-954-4
8. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011, 183:E195-E214
9. Errico M, Mastroianni F, Ventrella F. Protocollo diagnostico-terapeutico del paziente internistico con riacutizzazione di bronco-pneumopatia cronica ostruttiva: dall'arrivo in ospedale alla dimissione. *Italian Journal of Medicine* 2013, 7 (suppl.5):1-42
10. Ventrella F. La Ventilazione Non Invasiva (NIV) in Medicina Interna. In aggiorn@FADOI 10 novembre 2018, disponibile online su https://www.fadoi.org/aggiorna_fadoi/lopinione-dellesperto/ventilazione-non-invasiva-niv-in-medicina-interna/ (ultimo accesso marzo 2020)
11. Lari F, Giostra F, Bragagni G, Di Battista N. La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta: stato dell'arte (I parte), Non invasive ventilation for acute respiratory failure: state of the art (I part). *Ital J Med* 2009;3:201-11.
12. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2011;40:444-50
13. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomized feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013;14:219-27.
14. Ventrella F, Giancola A, Cappello S, Pipino M, Minafra G, Carbone M, Caccetta L, Insalata M, Iamele L. Use and performance of non-invasive ventilation in Internal Medicine ward: a real-life study - *Italian Journal of Medicine* 2015; volume 9:260-267
15. Ventrella F, Mastroianni F, Errico M. Chronic obstructive pulmonary disease pathways as a tool to improve appropriateness in Internal Medicine Departments - *Italian Journal of Medicine* 2015;Vol9, 2:96-108
16. Di Battista N. et al - La Ventilazione Meccanica non Invasiva per il Medico d'Urgenza - CG Edizioni Medico-Scientifiche
17. Arsude S, Sontakke A, Jire A. Outcome of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Indian J Crit Care Med* 2019;23(12):556-561.
18. Elliott MW, Confalonieri M, Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002;19:1159-66.
19. Chiumello D, Conti G, Foti G, et al. Non-invasive ventilation outside the Intensive Care Unit for acute respiratory failure. *Minerva Anestesiol* 2009;75:459-66.
20. Cabrini L, Monti G, Villa M, et al. Non-invasive ventilation outside the Intensive Care Unit for acute respiratory failure: the perspective of the general ward nurses. *Minerva Anestesiol* 2009;75: 427-33.
21. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2002;19:712-21.
22. Elliott MW. Non-invasive ventilation for acute respiratory disease. *Br Med Bull* 2004;72:83-97.
23. Elliott MW. Noninvasive ventilation in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14:9 4,39-42.
24. Crocco F, Ferrari R, Francesconi R, et al. L'insufficienza respiratoria acuta e il suo trattamento precoce mediante CPAP in emergenza. Utilizzo della NIV nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta in emergenza. Torino: Ed. SIMEU; 2006. Available from: <http://www.simeu.it/formazione/dispensaNIMVSIMEU.pdf>
25. Lari F, Giostra F, Bragagni G, Di Battista N. La ventila-

- zione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta: stato dell'arte (II parte). *Ital J Med* 2010;3:6-15.
26. Plant PK, Owen J, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbation of COPD; implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55: 550–554.
 27. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011; 66: 43–48.
 28. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992; 47: 34–40.
 29. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 361–370.
 30. Barbe F, Togores B, Rubi M, et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240–1245.
 31. Bardi G, Pierotello R, Desideri M, et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* 2000; 15: 98–104.
 32. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, et al. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest* 1998; 113: 1339–1346.
 33. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial. *Chin Med J* 2005; 118: 2034–2040.
 34. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63: Suppl. 6, vi1–vi68.
 35. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
 36. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–1935.
 37. Schmidbauer W, Ahlers O, Spies C, et al. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2011; 28: 626–627.
 38. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 545–555.
 39. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290:2985–2991.
 40. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361–2367.
 41. Plant PK, Owen JL, Parrott S, et al. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 956–961.
 42. Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz S, et al. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 232–241.
 43. Ventrella F. Insufficienza respiratoria acuta cardiogena - ruolo della ventilazione non invasiva - Quaderni - Italian Journal of Medicine 2015;3:427-442

Il monitoraggio multiparametrico in Area Critica di Medicina Interna

Antonio Greco,¹ Anna Castrovilli,² Ruggiero Gargano,² Francesco Ventrella²

¹Geriatrics, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ²Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia

Introduzione

Il monitoraggio dei principali parametri vitali consente in linea generale, sia nei setting intensivi ma anche in quelli a più bassa intensità di cura, la prevenzione ed il trattamento efficace di un eventuale deterioramento clinico del paziente. Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento della complessità assistenziale dei pazienti che afferiscono all'Unità Operativa di Medicina Interna che ha reso più stringente la necessità di un monitoraggio non invasivo continuo di questi soggetti.

Un esempio di questa evenienza può ritrovarsi considerando il trattamento dello shock settico, dove ogni ora di ritardo nell'inizio della terapia antibiotica incrementa dell'8% il rischio di morte; qui il riconoscimento precoce di alterazione dei parametri vitali, prima che si instauri un quadro clinico conclamato di shock, può rappresentare una procedura salvavita.¹ Sintomi prodromici, quali l'incremento della frequenza respiratoria o la rapida discesa della pressione arteriosa, possono precedere l'instaurarsi di numerose condizioni cliniche minacciose per la vita.²

I sistemi tradizionali di monitoraggio dei pazienti che normalmente rappresentano un approccio razionale e standardizzato presentano il limite di essere intermittenti, secondo intervalli variabili in funzione della disponibilità degli operatori sanitari.³

Gli *scores early warning*, che rappresentano uno degli standard di maggiore impiego, hanno misure le cui rilevazioni che vengono scadenzate ogni 4 ore, ma tale tempistica rappresenta, inevitabilmente, un limite alla loro validità.⁴

Una possibile soluzione a questo limite può essere rappresentata dal monitoraggio continuo al letto del paziente. Fino ad oggi tale tipo di monitoraggio era appannaggio delle terapie intensive, in quanto caratterizzate da un rapporto infermieri/pazienti di 1:2, dal limitato spazio di movimento tipico di ciascun paziente, e dalla complessità degli stessi sistemi di monitoraggio.

Alcuni autori hanno dimostrato che quando il monitoraggio tipico della terapia intensiva veniva trasferito in un normale setting internistico solo il 16% dei pazienti permaneva sotto monitoraggio per un periodo superiore alle 72 ore.⁵

Le nuove modalità di trasmissione wireless dei segnali biomedici hanno consentito di superare questi limiti, permettendo la trasferibilità di questo monitoraggio a setting assistenziali meno intensivi.

In realtà le nuove tecnologie non possono rappresentare da sole una soluzione completa all'implementazione dei sistemi di monitoraggio dei pazienti bedside, ma vanno integrati con il livello di competenza ed il training del personale medico ed infermieristico, che deve essere in grado di comprendere le informazioni fornite dal sistema e di reagire di conseguenza in maniera tempestiva.⁶ Un altro punto rilevante è costituito dal costo, che mediamente, per un sistema di monitoraggio avanzato, si aggira intorno ai 1500 Euro/paziente e che ovviamente deve essere rapportato all'effettivo vantaggio clinico che il sistema può apportare al singolo caso clinico.⁷

In area critica di Medicina interna è indispensabile assicurare un monitoraggio multiparametrico bedside di base connettendo il paziente ad un monitor multiparametrico, che consente di visualizzare, continuativamente, sia sullo schermo del monitor sia in telemetria su PC posti a distanza dal paziente, in tempo reale, i parametri vitali essenziali: pressione arteriosa sistolica/diastolica/media, saturazione periferica di ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, una-due derivazioni elettrocardiografiche, temperatura corporea. Al controllo continuo di questi parametri indispensabili, può essere aggiunto, in base alla dotazione strumentale e alle competenze del personale, il monitoraggio dell'anidride carbonica di fine espirazione (end tidal CO₂, capnometria) ed il monitoraggio emodinamico avanzato.

Corrispondente: Antonio Greco, Geriatrics, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia.
E-mail: a.greco@operapadrepio.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):40-46

Il monitor multiparametrico, prima di essere connesso al paziente, va settato inserendo i dati del soggetto (es. dati anagrafici, paziente adulto/pediatrico) e stabilendo i valori cut-off minimi e massimi per ciascun parametro, oltre i quali il sistema emetterà un allarme sonoro e luminoso.

Solo il monitoraggio continuo dei parametri vitali consente la precocissima diagnosi di improvvisi arresti cardiaci nei pazienti allettati, con immediato supporto al paziente con RCP (Rianimazione cardio-polmonare) ed ALS (*Advanced-Life-Support*).

Monitoraggio di base non invasivo

La saturazione periferica di ossigeno (SaO_2) indica la percentuale dei siti delle molecole di emoglobina effettivamente occupati da molecole di ossigeno rispetto al totale impiegabile. Il valore normale nel soggetto sano è $> 95\%$. La SaO_2 dipende dalla Pressione Parziale Arteriosa di Ossigeno (PaO_2), che è la pressione dell'ossigeno nel torrente ematico arterioso (v.n. 60-100 mmHg): la correlazione tra SaO_2 e la PaO_2 è espressa graficamente dalla curva di dissociazione dell'emoglobina (ad S italiana), che evidenzia in che modo la SaO_2 aumenti all'aumentare della PaO_2 e viceversa, e come questa relazione sia influenzata da fattori quali il pH, la $PaCO_2$, la temperatura corporea (Figura 1).

Dal 1954 è possibile determinare PaO_2 ed SaO_2 mediante l'emogasanalisi, eseguita su campioni ematici prelevati da arterie periferiche.^{8,9} A partire da primi studi nel 1973, nel 1980 si è resa disponibile la determinazione non invasiva della SaO_2 per via transcutanea tramite pulsossimetria (SpO_2), che è stata definitivamente codificata come nuova metodica per la determinazione e monitoraggio della SpO_2 . Il pulsossimetro, in estrema sintesi, è dotato di un led che emette luce a precise lunghezze d'onda, che vengono

differentemente assorbite e riflesse dall'Emoglobina ridotta e dalla Ossiemoglobina presenti nei capillari periferici; sfruttando la differente assorbanza di queste due emoglobine, lo strumento determina la SpO_2 . L'accuratezza e precisione della pulsossimetria rispetto all'emogasanalisi è stata confermata da numerosi studi e metanalisi,¹⁰ che hanno, tuttavia, evidenziato anche le condizioni cliniche che rendono meno accurato e preciso il dato ricavato con la pulsossimetria (es. condizioni di rapida desaturazione, ipotensione severa, ipoperfusione periferica, ipotermia, disemoglobinemie, aritmie cardiache). I valori ottenuti a livello digitale risultavano più attendibili rispetto alle misurazioni a livello del lobo auricolare.¹⁰

La *frequenza respiratoria*, ovvero il numero di atti respiratori nell'unità di tempo (valore normale 12-20 atti/min), ha un ruolo diagnostico rilevante, in quanto una tachipnea potrebbe far sospettare già clinicamente, ad esempio, acidosi metabolica, sepsi, embolia polmonare, ipovolemia, febbre o semplicemente un attacco di panico. La tachipnea è il preludio, soprattutto nel paziente fragile, dell'affaticamento dei muscoli coinvolti nella respirazione, la *'fatica respiratoria'* caratterizzata da ipoventilazione/ ipercapnia e, quindi, dalla necessità di un supporto ventilatorio. Anche la bradipnea ha un importante valore diagnostico, potendo far sospettare, ad esempio, intossicazioni da farmaci sedativi (es. oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, alcool, etc.) o patologie acute del sistema nervoso centrale (es. compressioni di varia natura sui centri del respiro).

La *frequenza cardiaca*, ovvero il numero di sistoli ventricolari nell'unità di tempo, riconosce in 60-100 battiti/min il suo range di normalità. Il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca consente una precoce diagnosi di bradi- o tachiaritmie e, pertanto, il loro pronto trattamento. La frequenza cardiaca è *'spia'* del riempimento volumico del paziente (essendo elevata nelle ipovolemie), della ossigenazione tissutale (elevata nelle ipossiemie), della presenza di ostacoli al circolo arterioso (elevata nell'embolia polmonare), è elevata nella febbre, può aumentare nella overdose da tossici eccitanti il sistema nervoso autonomo (cocaina, metanfetamina). Al contrario, può ridursi in corso di acidemia, patologie a carico del sistema nervoso centrale, intossicazioni da sedativi. La frequenza cardiaca è, inoltre, notevolmente influenzata dall'equilibrio elettrolitico, aumentando in caso di severe ipokaliemia, ipocalcemia e viceversa riducendosi in caso di iperkaliemia ed ipercalcemia.

Il monitoraggio della temperatura corporea (vn $< 37^\circ C$) consente rapidamente di formulare il sospetto diagnostico di stato settico/ ipertermia maligna/ colpo di calore, in caso di ipertermia e di valutare l'andamento circadiano della stessa temperatura, classificando la febbre come continua/intermittente (ricorrente, ondulante),

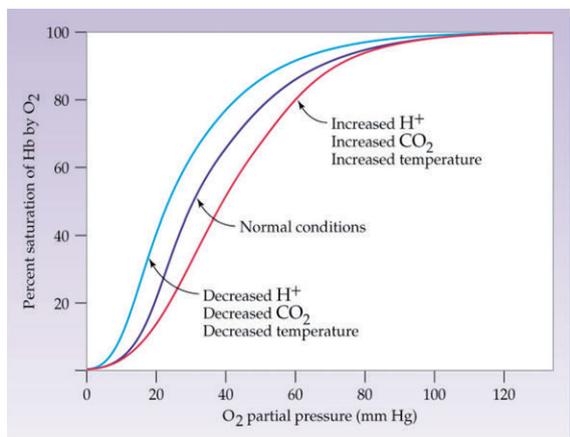


Figura 1. Curva di dissociazione dell'emoglobina.

remittente. Viceversa l'ipotermia può essere ugualmente una spia di stato settico, di disturbi del sistema nervoso centrale, assideramento, *etc.*

Il monitoraggio non invasivo della anidride carbonica nell'aria espirata (capnometria) viene eseguito tramite il capnografo, strumento che fornisce sia il valore numerico della pressione parziale di anidride carbonica di fine espirazione (End Tidal CO_2 , in sigla ETCO_2), sia l'andamento della CO_2 nel singolo respiro e nel tempo (capnogramma o curva capnografica).¹¹⁻¹⁶

Il capnogramma normale mostra i cambiamenti della pressione parziale della CO_2 durante il ciclo respiratorio ed ha una particolare forma rappresentata nella Figura 2. Durante la prima fase dell'espirazione (tratto 1 di Figura 2) la pressione parziale della CO_2 espirata ($\text{P}_{\text{E}}\text{CO}_2$) rimane prossima allo zero, perché il gas esalato è quello contenuto nello spazio morto anatomico, che non partecipa allo scambio gassoso; la seconda fase (tratto 2) mostra l'inizio dello svuotamento alveolare, dove la $\text{P}_{\text{E}}\text{CO}_2$ aumenta rapidamente a causa del miscelamento dell'aria alveolare con il gas presente nello spazio morto. La terza fase (tratto 3) è chiamata plateau alveolare e rappresenta effettivamente il gas presente negli alveoli. Il picco finale di questa fase è chiamato EtCO_2 (End tidal CO_2) o anidride carbonica di fine espirazione ed è il valore numerico mostrato dal capnometro. Il valore normale dell'anidride carbonica di fine espirazione è compreso fra 35 e 45 mmHg. Questo numero è riferito alla massima concentrazione di CO_2 nell'aria espirata e si misura poco prima dell'inspirazione successiva. Nell'ultima fase (tratto 4) la $\text{P}_{\text{E}}\text{CO}_2$ diminuisce rapidamente e ritorna a zero, a causa dell'inalazione di gas da parte del paziente durante la successiva inspirazione.

Negli alveoli la CO_2 diffonde facilmente dal sangue capillare all'aria alveolare, tendendo ad equili-

brarsi negli alveoli, rimanendo fisiologicamente solo una minima differenza fra la PaCO_2 (pressione parziale della CO_2 nel sangue arterioso) e la EtCO_2 (alveolare), differenza nota come gradiente alveolo-arterioso di anidride carbonica, in sigla A-aDCO_2 , che è compresa normalmente fra 2 e 5 mmHg. Quindi, in condizioni fisiologiche la ETCO_2 può essere utilizzata per stimare la PCO_2 . Tuttavia le due misure possono marcatamente discostarsi per effetto di condizioni patologiche che alterano il rapporto ventilazione/perfusione. Proprio per questo la valutazione della ETCO_2 fornisce importanti informazioni su ventilazione (eliminazione della CO_2 dal sistema polmonare), perfusione (trasporto della CO_2 tramite il sistema vascolare) e metabolismo (produzione di CO_2 dal metabolismo cellulare).

In caso di ipoventilazione alveolare, sia da cause periferiche (BPCO, asma, fibrosi polmonari, gravi cifoscoliosi, obesità) che centrali (intossicazione da sedativi del sistema nervoso centrale, ictus, *etc.*), la ETCO_2 tende ad aumentare; viceversa si riduce nei casi di iperventilazione (tachipnea in ansiosi, acidosi metabolica, febbre, *etc.*) (Figura 3). Esiste, quindi, una relazione lineare POSITIVA tra ETCO_2 e PaCO_2 , nel senso che all'aumentare della PaCO_2 (nelle condizioni di ipoventilazione), aumenta conseguenzialmente anche la ETCO_2 e viceversa.

Oltre che dalla ventilazione polmonare la End Tidal CO_2 dipende, indirettamente, sia dalla produzione tissutale di CO_2 (quindi dalla vitalità delle cellule) e dalla perfusione tissutale, sia dal trasporto della CO_2 dalla periferia al polmone (e, pertanto, dipende dalla presenza di una circolazione ematica efficace). Si riduce bruscamente nell'arresto cardiocircolatorio ($\text{ETCO}_2 < 10$) o nell'embolia polmonare, negli stati di shock e di bassa gittata cardiaca in generale. Aumenta bruscamente nei

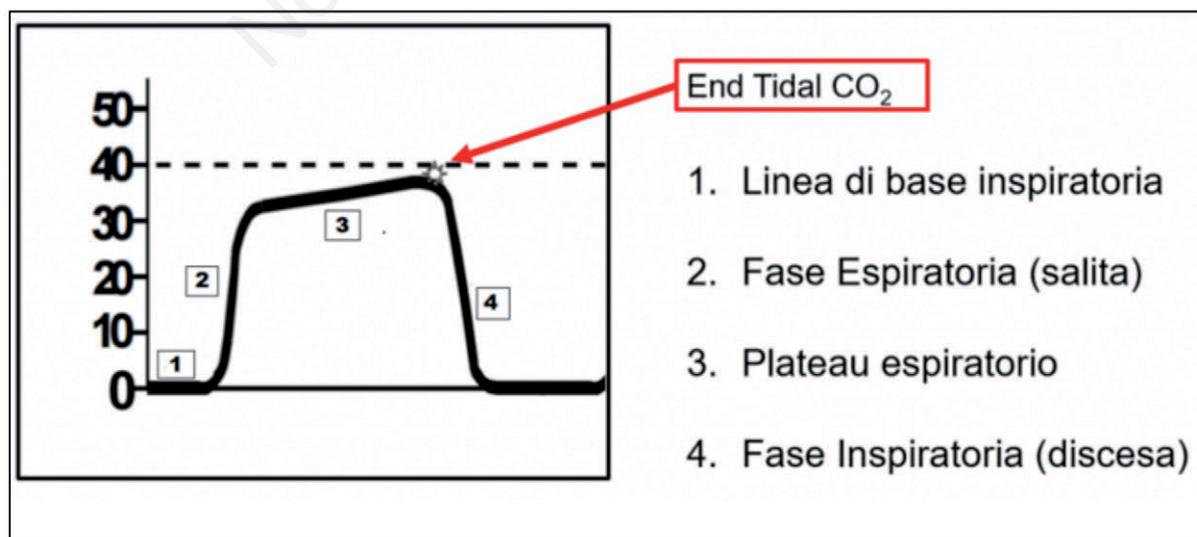


Figura 2. Andamento della pressione parziale di CO_2 nell'aria espirata di un singolo respiro (vedi testo).

casi in cui il circolo viene ripristinato dopo arresto cardiocircolatorio (ROSC) ed è considerata, pertanto, un indicatore di ROSC. Nel paziente intubato consente di monitorare lo stato del tubo endotracheale, essendo notevolmente ridotta in caso di errata intubazione/ostruzione/dislocazione/rottura dello stesso.

Il capnografo può essere integrato o meno in un monitor multiparametrico (Figure 4 e 5); se separato dal monitor multiparametrico, può essere più o meno grande e portatile. Nel paziente non intubato si utilizza un sistema di rilevazione dell'aria espirata dal paziente

tramite appositi naselli; nel paziente intubato il rilevatore viene collocato nel circuito di ventilazione. Per i dettagli tecnici si rinvia necessariamente al tipo di strumentazione disponibile.

Valutazione dell'emodinamica

Una delle variabili più rilevanti nell'assessment del paziente in area critica è la possibilità di misurare con accuratezza i parametri emodinamici. Tra questi la pressione arteriosa e la funzione cardiaca rappresentano importanti marcatori dell'integrità del sistema cardiovascolare e di conseguenza la loro stima gioca un ruolo vitale nella gestione clinica dei pazienti. La pressione arteriosa correla direttamente con la funzione del ventricolo sinistro e con il tono vascolare è può essere usata come proxy della gittata cardiaca. Le variazioni della pressione arteriosa, se non ben controllate, possono condurre ad esiti sfavorevoli. L'ipotensione si è dimostrata associata allo stroke ischemico post-operatorio, a danno miocardico ed ad insufficienza renale acuta.^{17,18}

In un recente studio sulla pressione arteriosa intraoperatoria, quando la pressione media era meno di 55 mmHg, anche se per un breve periodo di tempo, si è osservata l'insorgenza di danno cardiaco e renale.¹⁹ È stato dimostrato che il rischio di morte veniva aumentato di 1.036 volte per il tempo in minuti in cui la pressione era inferiore ad 80 mmHg.²⁰

Marsha e coll. hanno dimostrato che la variabilità della pressione arteriosa media era associata ad un incremento della mortalità peri-operatoria a 30 gg.²¹ In ambito cardiocirurgico la variabilità dei valori di pressione arteriosa correla direttamente con la morta-

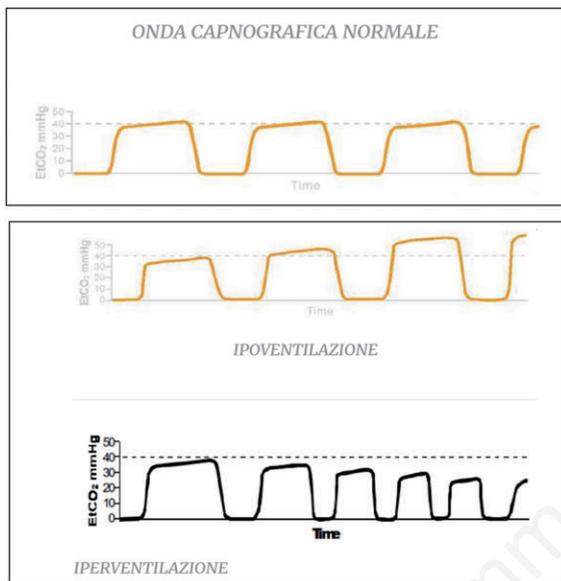


Figura 3. ETCO₂ e capnografia nel soggetto normale ed in corso di ipo- o iperventilazione.



Figura 4. Curva della ETCO₂ al monitor multiparametrico.

lità a 30 giorni ed in particolare con l'intervallo di tempo in cui questi valori sono al di fuori del range di normalità.²²

In tutte queste condizioni appare chiaro che il management della pressione arteriosa esercita un effetto protettivo sulla morbilità e mortalità peri-operatorie.

Vi sono numerosi metodi con i quali è possibile misurare la pressione arteriosa e la portata cardiaca in maniera invasiva, non invasiva e minimamente invasiva.

Il metodo oscillometrico non invasivo è probabilmente il metodo usato da più tempo per il monitoraggio emodinamico ed impiega un bracciale gonfiabile. Tuttavia questo metodo non è ottimale nelle condizioni acute, in cui dimostra non elevata accuratezza, e non può fornire alcuna indicazione sulla funzione cardiaca.²³⁻²⁵

Il cateterismo della arteria polmonare (PAC) è invece un metodo invasivo per la stima dell'emodinamica durante chirurgia e la degenza in terapia intensiva in uso da circa 40 anni. Permette la valutazione completa dell'emodinamica del paziente e della sua condizione ossimetrica.²⁶

Il PAC prevede l'inserzione di un catetere multilume nell'arteria polmonare attraverso il ventricolo destro con l'insorgenza di possibili complicanze, quali rottura dell'arteria polmonare, blocco di branca dx, blocco atrio-ventricolare completo o infezione del catetere.²⁷

Tuttavia, nonostante le suddette limitazioni, il PAC rimane, ad oggi, il gold standard per la valutazione dell'emodinamica.²⁸

L'incannulamento dell'arteria radiale è un metodo minimamente invasivo di monitoraggio emodinamico quando accoppiato con i device più nuovi, quali ad esempio il Flo-Trac, che fornisce informazioni sulla pressione e la funzione cardiaca. Questo tipo di incannulamento arterioso viene realizzato solitamente at-

traverso la puntura dell'arteria radiale o brachiale, occasionalmente anche di altri vasi.

Questo approccio viene scelto quando quello non invasivo viene ritenuto inaffidabile in pazienti con politrauma o comorbilità rilevanti.²⁹

Un possibile vantaggio dell'incannulamento arterioso risiede nella possibilità di ottenere facilmente campioni di sangue arterioso senza dover ricorrere frequentemente a punture dolorose, mentre al contrario questo approccio può essere controindicato in caso di cattiva perfusione od assenza dei polsi periferici.³⁰

L'altra categoria di monitoraggio emodinamico è il metodo di misura in continuo attraverso il posizionamento di un bracciale digitale quale ad esempio il CNAP (CNS Systems Medizintechnik, Graz, Austria) (Figura 6), che è in grado di calcolare la gittata cardiaca e la pressione arteriosa attraverso l'analisi dell'onda sfigmica delle arterie digitali. Questo tipo di device ha mostrato promettenti risultati di precisione ed affidabilità sia applicato ai pazienti critici che ai soggetti a rischio nel corso del perioperatorio.³¹

Monitoraggio emodinamico intermittente non invasivo

Questo è sicuramente il metodo più consolidato di misura della pressione arteriosa nei



Figura 5. Capnografo portatile di piccole dimensioni.



Figura 6. Bracciale digitale CNAP.

pazienti ambulatoriali e ricoverati nel setting per gli acuti.

Il sistema prevede l'impiego di un bracciale che può essere gonfiato in maniera manuale od automatica. Quando il processo avviene in maniera manuale può essere effettuato mediante l'auscultazione o la palpazione del polso. In questo ultimo caso l'operatore palpa il polso radiale e gonfia il bracciale fino ad ottenerne la scomparsa; la ricomparsa del polso alla deflazione del bracciale consentirà di ottenere la stima della pressione sistolica. Il vantaggio di questo metodo è che è semplice, facilmente riproducibile e non prevede l'impiego del fonendoscopio. Il suo limite è che consente solo la determinazione della pressione sistolica. Quando invece si usa il metodo auscultatorio il bracciale viene gonfiato fino alla scomparsa del polso, posizionato il fonendoscopio od un microfono automatico e rilevati il primo (pressione sistolica) ed il secondo tono di Korotoff (diastolica).

La comparazione tra il metodo oscillometrico non invasivo e quello invasivo evidenzia che quello non invasivo sottostima la pressione durante l'ipertensione e la sovrastima durante l'ipotensione.³²

Le tecniche di monitoraggio non invasivo sono sicuramente più utili quando il paziente si trovi al di fuori dell'instabilità emodinamica. Tuttavia anche se la misurazione intermittente non invasiva della pressione è utile ed attendibile per la maggior parte dei pazienti al di fuori dell'area critica, questa risente di importanti limitazioni legate all'operatore ed alla corretta misura del bracciale con cui questa viene determinata.²⁴

I sistemi di monitoraggio minimamente invasivi PiCCO

Il PiCCO (Pulsion Medical System Monaco Germania) è un sistema che usa due elementi per calcolare la gittata cardiaca, lo stroke volume e la morfologia dell'onda sfigmica. Il sistema funziona basandosi sul principio che la quantità di flusso in entrata nel sistema vascolare è pari a quella in uscita e che la compliance dei vasi condiziona il flusso stesso. Quindi durante la sistole cardiaca l'incremento della pressione endovascolare causa un'espansione del vaso, che scompare non appena durante la diastole la pressione decresce. La gittata cardiaca e la compliance aortica vengono misurate mediante la termodiluizione transpolmonare e la morfologia della curva di pressione è usata per il calcolo del valore numerico delle pressioni.³³

Souto Mura e coll. Hanno recentemente dimostrato una correlazione molto stretta tra l'emodinamica valutata con questa metodologia e l'ecocardiografia.³⁴

Tuttavia un limite importante di questa metodica è costituito dalla necessità di misurare le pressioni

transpolmonari mediante Swan-Ganz con le inevitabili limitazioni insite in questa modalità invasiva.³⁵

Il sistema Flo Trac (Edwards Lifesciences Irvine California) è un sistema in grado di misurare in maniera continua la gittata cardiaca usando la frequenza cardiaca e lo stroke volume. Per calcolare lo stroke volume viene misurata la stima della deviazione standard della pressione arteriosa rilevata

in continuo per circa 20 secondi dall'arteria radiale. Viene quindi applicato un fattore di conversione che rappresenta la stima delle resistenze vascolari periferiche indicizzate per la superficie corporea e normalizzate per l'età.²⁴

Conclusioni

La scelta del metodo di monitoraggio va personalizzata rispetto alle caratteristiche cliniche del paziente ed all'expertise del team medico-infermieristico che lo ha in gestione.

I metodi non invasivi per il monitoraggio di base sono sufficienti nella maggior parte dei pazienti ricoverati in Area critica di Medicina interna, oltre che essere gravati da meno effetti collaterali e essere meno costosi. Il monitoraggio emodinamico avanzato (incannulamento dell'arteria radiale e cateterismo dell'arteria polmonare), pur rappresentano il GOLD standard per il monitoraggio dell'emodinamica del paziente critico, va attuato in specifici ambiti organizzativo-strutturali e può essere parzialmente controindicato in situazioni particolari (es. pz con anticoagulazione).

Bibliografia

1. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K., Light, B., Parrillo, J., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 34, 1589–96.
2. Ridley, S., 2005. The recognition and early management of critical illness. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 87, 315–22.
3. Downey, C.L., Tahir, W., Randell, R., Brown, J.M., Jayne, D.G., 2017. Strengths and limitations of early warning scores: A systematic review and narrative synthesis. *Int. J. Nurs. Stud.* <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.09.003>
4. Tarassenko, L., Hann, A., Patterson, A., Braithwaite, E., Davidson, K., Barber, V., Young, D., 2005. Biosign TM: Multiparameter monitoring for early warning of patient deterioration. *Proc. 3rd IEE Int. Semin. Med. Appl. Signal Process.* 71–76.
5. Bonnici, T., Tarassenko, L., Clifton, D., Watkinson, P., 2013. The digital patient. *Clin. Med. (Northfield. Il)* 13, 252–7.
6. Watkinson, P.J., Barber, V.S., Price, J.D., Hann, A., Tarassenko, L., Young, J.D., 2006. A randomised controlled trial of the effect of continuous electronic

- physiological monitoring on the adverse event rate in high risk medical and surgical patients. *Anaesthesia* 61, 1031–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04818.x>
7. Hofmann, B., Welch, H., 2017. New diagnostic tests: more harm than good. *Br. Med. J.* 358, j3314.
 8. J W Severinghaus, P B Astrup. History of Blood Gas Analysis. V. Oxygen Measurement. *J Clin Monit.* 1986 Jul;2(3):174-89. doi: 10.1007/BF01620550.
 9. John W Severinghaus. Monitoring Oxygenation. *J Clin Monit Comput.* Jun;25(3):155-61. 2011.
 10. Louise A. Jensen, Judee E. Onyskiw, N.G.N. Prasad. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung* 1998;27:387-408.
 11. Manifold CA et al 'Capnography for the nonintubated patients in the emergency setting'. *J Emerg Med.* Oct; 45(4):626-32. 2013.
 12. Smalhout B, 'The first years of clinical capnography'. Cambridge University Press, 2011.
 13. Langhan ML et al. 'Experiences with capnography in acute care setting: a mixed-methods analysis of clinical staff'. *J Crit Care.* Dec;29(6):1035-40. 2014.
 14. Hatlestad D 'Capnography as a predictor of the return of spontaneous circulation'. *Emerg Med Serv.* Aug;33(8):75-80 2004
 15. Sheak KR et al, 'Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest', *Resuscitation.* Apr;89:149-54. 2015.
 16. Mananda S. et al, 'End-tidal carbon dioxide monitoring in the prehospital setting (collective review)'. *Prehospital Emergency Care* Volume 5, Issue 2, April–June 2001, Pages 208–213.
 17. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM. Et al. 2012. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery a nested case control study. *Anesthesiology* 116, 658-64
 18. Salmasi V, Maheshwary K, Yang D et al. 2017. Relationship between intraoperative hypotension defined by either reduction from baseline or absolute thresholds and acute kidney or myocardial injury after non cardiac surgery a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*; 126: 47-65
 19. Walsh M, Deveraux PJ, Garg AX, et. al. 2103 Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after non cardiac surgery toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 119: 507-15
 20. Monk TJ, Savini V, Weldon BC et.al. 2005. Anesthetic management and one year mortality after non cardiac surgery. *Anesth Analg* 100: 4-10
 21. Mascha FJ, Yang D, Weiss S et al. 2015. Intraoperative mean arterial pressure variability and 30-day mortality in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology* 113: 305-12
 22. Aronson S, Stafford-Smith M, Philips Bute B, et.al. 2010. Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortic coronary bypass surgery patients. *Anesthesiology* 113: 305-12
 23. Lakal K, Ehrmann S, Boulain T. 2018 Non invasive BP monitoring in the critically ill time to abandon the arterial catheter? *Chest.* 153: 1023-29
 24. Watson S, Aguas M, Bienapfl T et al. 2011 Postanesthesia patients with large upper arm circumference: is use of an extra long adult cuff or forearm cuff placement accurate? *J. Perianesth Nurs* 26: 135-42.
 25. Mirmadi A, Etebari M. 2017 Comparison of manual versus automated blood pressure measurement in intensive care unit and emergency room. *ARYA Atheroscler* 13: 29-34.
 26. Gupta A, Mishra S. Non invasive cardiac output monitoring- to be or not to be, that is the question! 2017 *Indian heart J.* 69: 293
 27. Evans DC, Doraiswamy VS, Prosciak MP et al. 2009 Complications associated with pulmonary artery catheters. *A comprehensive clinical review.* *Scand. J. Surg* 98: 199-208
 28. Botsch A, Firstenberg MS. 2017. Comment on the Edwards FloTrac/Vigileo versus pulmonary artery catheter study: What is really going on with this patients? *Int J. Crit Ill. Inj Sci* 7: 183-4
 29. Chung E, Chen G, Alexander B et al. 2013 Non invasive continuous blood pressure monitoring: a review of current application. *Front. Med.* 7: 91-101
 30. Hager HH, Burns B, 2018 *Cannulation, Artery. Statpearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; Feb 2018
 31. Tobias JD, McKee C, Herz D 2014. Accuracy of CNAP monitor, a non invasive blood pressure device, in providing beat to beat blood pressure measurement during bariatric surgery in severely obese adolescent and young adults. *J. Anesth* 28: 861-5
 32. Kuck K, Baker PD. Perioperative Non invasive Blood Pressure Monitoring. *Anesth Analg.* 2018: 127: 408-11
 33. Metha N, Fernandez-Bustamante, Seres T 2014 A review of intraoperative goal-directed therapy using arterial waveform analysis for assessment of cardiac output. *Scientific World Journal* 2014: 702964
 34. Moura TS, Rosa SA, Germano N. et al. 2018 The accuracy of PiCCO in measuring cardiac output in patients under therapeutic hypothermia. Comparison with transthoracic echocardiography. *Med. Intensiva* 42: 92-8
 35. Herner A, Heilmaier M, Mayr U et. al. 2018 Comparison of cardiac function index derived from femoral and jugular indicator injection for transpulmonary thermodilution with the PiCCO-device: a prospective observational study. *Plos One* 13 e 0200740

Ecografia *bed-side* in Area Critica di Medicina Interna

Sergio Cappello,¹ Milena Micati²

¹Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG); ²Medicina interna, Ospedale Santa Caterina Novella, ASL LE, Galatina (LE), Italia

Introduzione

L'ecografia è un importante strumento di diagnostica per immagini: mancanza di radiazioni ionizzanti, basso costo, elevata portabilità e sua natura non invasiva hanno reso l'ecografia uno strumento molto interessante per la diagnosi clinica. Nell'ultimo decennio, l'uso di ecografi di dimensioni ridotte ha migliorato il concetto di ecografia *bed-side*, cioè eseguita direttamente al letto del paziente.¹ Si distingue l'Ecoscopia, esame eseguito con ecografi tascabili di 1° livello, dalla POCUS (Point of care ultrasound), eseguita con strumenti di maggiori dimensioni come Tablet o personal computer (di 2° livello), entrambi interpretati immediatamente dal clinico.²

Le applicazioni dell'ecoscopia sono limitate ad una valutazione più immediata ma con minore qualità e precisione diagnostica di eventuale versamenti (pleurico, pericardico peritoneale), alla discriminazione tra polmone secco e umido, valutazione di eventuale dilatazione di camere cardiache, disfunzione sistolica, collassabilità o meno della vena cava inferiore, presenza di masse addominali, idrope della colecisti, idronefrosi e patologia ostruttiva del sistema urinario, occlusione intestinale o biliare, aneurisma della aorta addominale, supporto per procedure come toracentesi/paracentesi, posizionamento cateteri vescicali e venosi.

La POCUS, invece, si avvale di ecografi più performanti, tuttavia non sostituisce l'ecografia completa, ma piuttosto consente ai medici di accedere immediatamente all'imaging clinico di buona qualità per soluzioni rapide e dirette. La POCUS ha già rivoluzionato la pratica clinica quotidiana e si ritiene cam-

bierà radicalmente il modo in cui gli ultrasuoni vengono applicati in ambito ospedaliero. Tuttavia, il suo uso ed insegnamento sono diversi da continente a continente e da paese a paese.³

Grazie alla sua portabilità e ai costi inferiori di acquisto e di manutenzione, gli ultrasuoni sono la modalità di prima linea in qualsiasi approccio strategico per risolvere questo enorme problema globale di accesso alle cure. In confronto, nella maggior parte del mondo, TC e RM saranno più appropriate come modalità di seconda o terza linea a causa dei loro costi più elevati e della mancanza di portabilità.^{4,5}

Il messaggio principale della rivoluzionaria pubblicazione di G. Rettenmaier nel 1976⁶ era che l'ecografia rappresenta un'espansione dell'esame fisico, eseguito con mezzi tecnici definiti '*clinici*' come gli ultrasuoni e come '*metodo di esame basato sul dialogo*'.⁷ La sonda funge da palpazione come una mano, mentre il medico comunica verbalmente con il paziente. Ciò consente al medico di eseguire un esame clinico più approfondito e consente anche una diagnosi più precisa.

La POCUS è un eccellente strumento di riduzione del rischio dal momento che aumenta la certezza diagnostica, riduce il tempo di avvio della terapia e diminuisce le complicanze di procedure 'cieche' a rischio intrinseco di complicazioni.⁸ L'ecografia *bed-side* è complementare all'esame obiettivo e aggiunge informazioni anatomiche, funzionali e fisiologiche alle cure del paziente. Essa può essere eseguita come un singolo esame o può essere ripetuta per un peggioramento del quadro o per il follow-up clinico.

L'ecografia può essere utilizzata a diversi livelli di pratica, secondo l'esperienza dei professionisti e la disponibilità dell'apparecchiatura. The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), definisce 3 livelli di esperienza:⁹ i) capacità di eseguire esami comuni in maniera sicura ed accurata, distinguendo l'anatomia normale da quella patologica; ii) capacità di riconoscere e diagnosticare correttamente quasi tutte le patologie dei principali organi ed apparati ed eseguire procedure invasive ecoguidate non complesse; iii) richiede conoscenze terziarie rispetto ai livelli 1 e 2, per eseguire esami ecografici specialistici, procedure invasive avanzate ecoguidate, per insegnare a condurre attività di ricerca.

Corrispondente: Sergio Cappello, Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia.
E-mail: sergio.cappello@aslfg.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):47-58

In tutto il mondo, la metodica ecografica è praticata non solo dai radiologici, ma anche da specialisti di varia estrazione, da medici di medicina generale, e, in alcuni paesi, anche da personale non medico con certificata competenza nell'uso degli ultrasuoni: i cosiddetti 'sonographer'. Questi ultimi sono molto diffusi da tempo negli Stati Uniti e di più recente introduzione in alcuni Paesi europei, tra cui Germania, Italia, Romania e altri. I sonographer sono tecnici di imaging altamente specializzati con rigorosa formazione e certificata da rigida normativa sull'uso degli ultrasuoni. Dal punto di vista normativo, il loro inquadramento professionale varia nei diversi paesi, ma nella maggior parte dei casi sono dei 'delegati' del medico e non agiscono in modo indipendente.¹⁰

Nell'ultimo decennio la POCUS ha acquisito un'importanza crescente nei reparti di Medicina interna, per la sua crescente precisione diagnostica e portabilità, che ne fanno uno strumento ottimale per la valutazione e l'espletamento di procedure cliniche quotidiane specie per la tipologia dei pazienti ricoverati in questi ambiti: anziani, fragili, con multimorbidità, allettati, in polifarmacoterapia. Le principali problematiche di questi pazienti, che rendono la POCUS fondamentale, sono: anamnesi di difficile raccolta per mancanza di collaborazione e spesso assenza dei caregiver, esame fisico limitato dal decubito spesso obbligato e dalla mancanza di collaborazione, presentazione oligo-asintomatica di molte patologie con esordio atipico/ritardato; polifarmacoterapia ma-

scherante parametri vitali. Tutto ciò si può tradurre in una ritardata diagnosi e quindi in una peggiore prognosi.¹¹ Esistono numerose evidenze scientifiche per confermare la superiorità della POCUS rispetto all'esame clinico e alla radiologia tradizionale in una varietà di situazioni cliniche.¹²

Diverse caratteristiche distinguono la POCUS dagli esami ecografici completi. Innanzitutto, la POCUS è eseguita per rispondere a domande mirate, mentre l'ecografia completa valuta tutti gli organi in una regione anatomica; per esempio, un esame POCUS addominale può essere finalizzato solo a rilevare la presenza o assenza di liquido libero intraperitoneale, mentre l'esame approfondito del quadrante superiore destro dell'addome deve esaminare obbligatoriamente il fegato, la colecisti e le vie biliari. Inoltre, la POCUS viene generalmente eseguita dallo stesso medico che genera la domanda clinica e che alla fine integra i risultati nella cura del paziente.¹³

In Area critica di Medicina interna la POCUS è da considerarsi indispensabile per la diagnosi ed il monitoraggio di diverse problematiche cliniche.

Come mostrato in Tabella 1, oltre che nella diagnosi delle alterazioni di singoli organi o apparati, la POCUS può svolgere un importante ruolo nella valutazione diagnostica e monitoraggio di frequenti sindromi cliniche multi-sistemiche, nonché essere di guida nell'esecuzione di alcune procedure invasive (paracentesi, toracentesi, inserzione di cateteri venosi, ecc.). È possibile eseguire la POCUS ripetutamente

Tabella 1. Utilità della POCUS in Area critica di Medicina Interna.

Applicazioni frequenti della POCUS in area critica di medicina interna					
Studio di singoli organi o apparati					
Cuore	Polmoni	Addome	Vascolare	Muscolo-scheletrico	Procedurale
Ventricolo sinistro	versamenti pleurici	Ascite	Trombosi venosa profonda	Cellulite	Paracentesi
Ventricolo destro	Sindromi interstiziali	Dimensioni dei reni	Aneurisma aorta addominale	Ascesso	Toracentesi
Volumi atriali	Sindrome alveolare	Idronefrosi		Versamento articolare	Catetere venoso centrale
Pressione venosa centrale	Pneumotorace	Dimensioni della vescica		Fratture	Catetere venoso periferico
Versamento pericardico		Colelitiasi			Artrocentesi
Ipertrofia delle camere		Dimensioni della milza			Drenaggio di ascessi
Grossolane anomalie valvolari		Volume epatico			Puntura lombare
Studio multisistema					
Ipotensione e shock	Cuore	Pressione venosa centrale	Polmone	TVP	Ascite
Rianimazione	Cuore	Pressione venosa centrale	Polmone		
Dispnea	Cuore	Pressione venosa centrale	Polmone	TVP	
Insufficienza renale acuta	Rene	Pressione venosa centrale	Polmone	Vescica	

per studiare i cambiamenti nello stato clinico o valutare la risposta alla terapia durante la rianimazione, monitorando cuore, polmoni e vena cava inferiore.¹⁴

Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione della POCUS, tuttavia limitazioni tecniche sono rappresentate da meteorismo intestinale, obesità, enfisema sottocutaneo, decubito obbligato del paziente, presenza di gravi lesioni chirurgiche o ferite sanguinanti, aderenze da precedenti interventi, medicazioni e drenaggi, o stati dolorosi intensi.¹⁵

Ecografia toracica

Tradizionalmente l'ecografia non ha trovato applicazione diagnostica in ambito toracico-polmonare a causa dell'aerazione del polmone che blocca la propagazione del fascio di ultrasuoni, impedendo così la visualizzazione dell'organo. Tuttavia, è diventato evidente come fosse possibile restituire valore diagnostico agli ultrasuoni anche in ambito polmonare non più attraverso la visualizzazione diretta del tessuto alterato dal processo patologico, ma attraverso il riconoscimento di specifici artefatti, in grado di identificare un numero significativo di condizioni polmonari patologiche.¹⁶

Evidenze consolidate impongono l'uso degli ultrasuoni prima di ogni procedura invasiva sulla pleura, tranne che per lo pneumotorace. Tuttavia l'ecografia non ha dimostrato di ridurre l'incidenza di sanguinamento secondario a lesione dell'arteria intercostale, poiché questa non è ben visualizzata dagli ultrasuoni. È per questo motivo che l'uso del 'triangolo sicuro' per la toracentesi rimane l'approccio raccomandato anche con la guida ecografica.¹⁷

Le sonde utilizzate sono la lineare e la convex, con l'ecografo settato senza seconda armonica e senza i software-filtri che ottimizzano le immagini negli altri preset, il tutto per rendere l'immagine molto contrastata. La sonda lineare è utile soprattutto per lo studio delle zone più superficiali, quindi la pleura negli adulti (o per l'intero torace in un paziente pediatrico); quella convex per lo studio delle zone più profonde. Nelle scansioni standard longitudinali la sonda va posta con l'indicatore

rivolto verso la testa del paziente. La profondità e il guadagno ottimali vanno impostati nei singoli casi per lo studio di polmone e linea pleurica. Ogni emitorace va studiato attraverso i diversi spazi intercostali anteriormente sulla linea medio-claveare, lateralmente sulla medio-ascellare e posteriormente (Figura 1).¹⁸⁻²⁶

La Tabella 2 riporta l'accuratezza diagnostica dell'ecografia toracica bedside in comuni situazioni

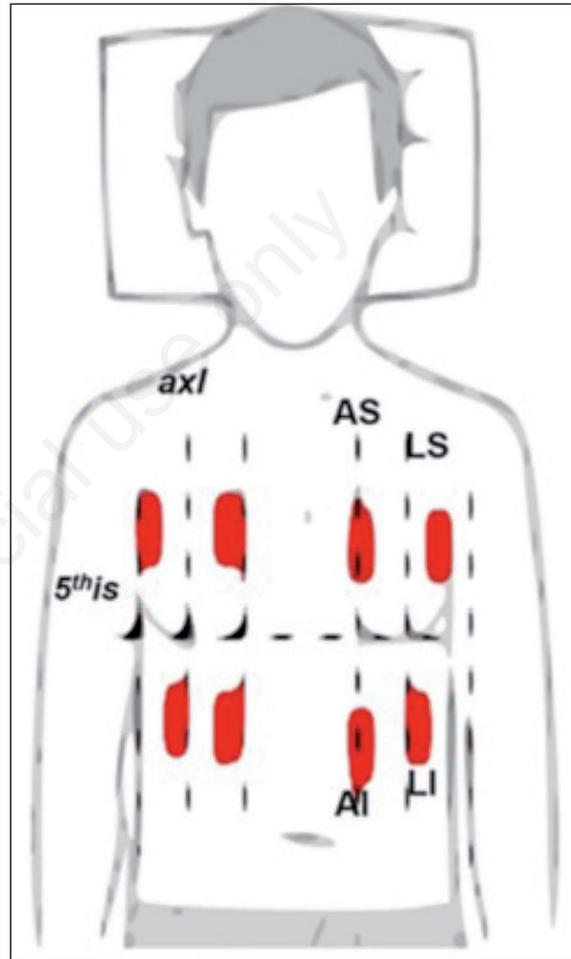


Figura 1. Approccio sistematico all'ecografia toracica con le corrette scansioni di base (tratto da Tavares et al., 2019).²⁶

Tabella 2. Accuratezza diagnostica dell'ecografia toracica in diverse situazioni cliniche.

Accuratezza diagnostica del protocollo BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) in corso di insufficienza respiratoria acuta				
	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Edema polmonare acuto cardiogenico	97	95	87	99
BPCO-ASMA	89	97	93	95
Embolia polmonare	81	99	94	98
Pneumotorace	88	100	100	99
Polmonite	89	94	88	95

Accuratezza diagnostica complessiva del protocollo BLUE in queste cinque condizioni 90,5%

cliniche di frequente riscontro in Area critica di Medicina interna.

Indicazioni dell'ecografia toracica in area critica di Medicina interna

Le indicazioni dell'ecografia toracica in area critica di Medicina interna comprendono:¹⁸

- Dispnea;
- Insufficienza respiratoria;
- Shock di natura ancora sconosciuta;
- Sospetto di pneumotorace;
- Valutazione dello stato della volemia;
- Valutazione di versamenti pleurici;
- Valutazione di area di consolidamento;
- Funzione diaframmatica;
- Anomalie emogasanalitiche o esami di laboratorio alterati suggestivi di patologia respiratoria;
- Trauma toracico;
- Lesioni occupanti spazio a base pleurica e pianificazione di procedure invasive eco-guidate.

Semeiologia ecografica del torace

Il riverbero degli ultrasuoni tra la pleura e la sonda produce linee di artefatto orizzontali parallele ed equidistanti tra di loro chiamate linee A, la cui presenza contraddistingue un polmone normale.

In condizioni patologiche compaiono le linee B. Queste sono artefatti caratterizzati da linee iperecogene, di dimensioni variabili, confluenti o meno, perpendicolari alla linea pleurica, che nascondono le linee A. Un profilo B eterogeneo focale o multifocale è suggestivo (ma non diagnostico) di polmonite, mentre un profilo B bilaterale omogeneo è indicativo di edema polmonare diffuso di origine cardiogena o non cardiogena (ARDS) (Figura 2): la distinzione tra queste due forme può essere fatta integrando il riscontro ecografico con la valutazione clinica, i dati di laboratorio e la valutazione ecocardiografica della funzione cardiaca.

Va ricordato, tuttavia, che linee B isolate (<3 per spazio intercostale) o linee B che sono confinate all'ultimo spazio intercostale sopra il diaframma possono essere osservate anche in soggetti sani e hanno poca rilevanza clinica.

Un riscontro di insufficienza respiratoria con aspetto ecografico polmonare normale (profilo A), deve far pensare a due condizioni: malattia polmonare ostruttiva (asma o BPCO) e tromboembolia polmonare (Figura 3).

Un pattern ecografico patologico di frequente riscontro è quello della sindrome interstiziale (o alveolare-interstiziale) ecografica. Con questo termine si intende quella condizione in cui l'insonazione pleuro-polmonare determina una serie di riflessioni dell'onda

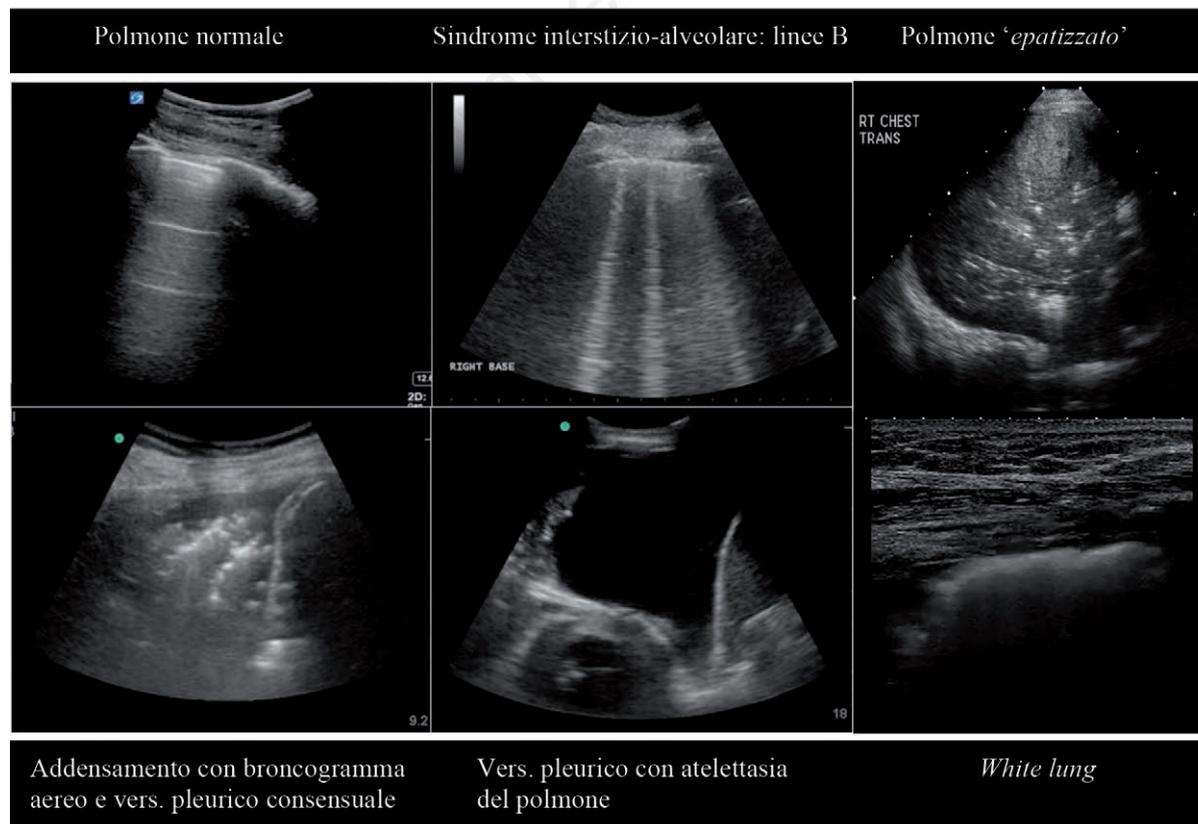


Figura 2. Semeiologia normale e patologica in ecografia toracica.

ultrasonora con la produzione di artefatti verticali, definiti appunto 'linee B', in passato anche chiamati 'ring down artifacts' oppure code di cometa (comet tail artifacts), dovuti a fenomeni di riflessione acustica aria/acqua, simili a quelli che si verificano nelle anse intestinali. Tale aspetto si realizza quando la componente aerea alveolare è parzialmente ridotta e/o la componente fluida/solida/cellulare aumentata, ma non a tal punto da portare ad un consolidamento del parenchima.

La sindrome interstiziale comprende diverse condizioni eterogenee, caratterizzata dalla presenza di almeno 3 linee B per spazio intercostale (profilo B). A seconda del volume di liquidi presenti nel polmone, si può presentare con 3 quadri differenti:

1. La sindrome interstiziale corrispondente alla presenza di liquidi solo negli spazi interstiziali è caratterizzata da 3 o più linee B all'interno di una singola finestra intercostale con scansione longitudinale e la distanza tra loro maggiore di 7 mm, che è lo spessore dei setti interlobulari; le linee B si muovono in modo sincrono con il ciclo respiratorio e lo scorrimento pleurico, ma rimangono separate.
2. La sindrome alveolare-interstiziale, corrispondente alla presenza di liquido sia negli spazi interstiziali che a livello interalveolare. La distanza tra le linee B è di 3 mm ed esse si sovrappongono in modo sincrono con il ciclo respiratorio.

3. Il polmone completamente bianco, senza singoli artefatti visibili, corrispondente a grandi volumi di fluidi all'interno dello spazio alveolare-interstiziale.¹⁹

Un segno ecografico di particolare importanza, da ricercare sempre in ogni paziente è lo 'sliding' polmonare, cioè lo scivolamento dall'interfaccia della pleura viscerale che scorre su quella parietale: questo segno, presente nel polmone normale, consente di escludere al 100% la presenza di pneumotorace. È necessario esaminare però più spazi intercostali se c'è un sospetto elevato. Un piccolo pneumotorace apicale può non essere evidente a causa dell'ombra determinata dalle coste.²⁰ Esempi di processi patologici che causano scomparsa dello scivolamento polmonare, oltre allo pneumotorace, sono la pleurodesi, il grave enfisema bolloso polmonare, l'ARDS e l'apnea.

Un altro aspetto ecografico polmonare di frequente riscontro e di significato patologico è quello della consolidazione polmonare (Figura 2). Il clinico deve essere in grado di poter interpretare l'aspetto consolidato del polmone alla POCUS come atelettasia o polmonite. Già la valutazione clinica orienta nella diagnosi differenziale, ma la presenza di aria fissa o mobile nel contesto della consolidazione indica broncogrammi aerei mobili/dinamici e quindi indirizza verso un adensamento polmonare

Per quanto riguarda il versamento pleurico la

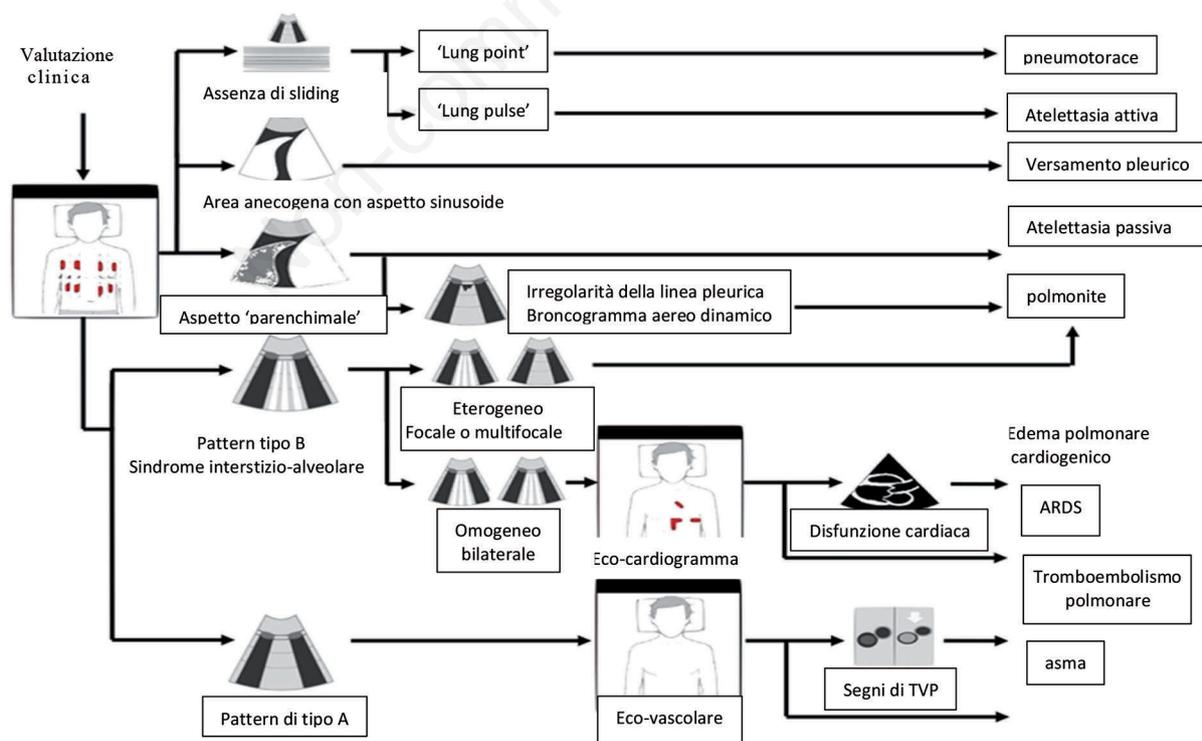


Figura 3. Algoritmo ecografico per la corretta interpretazione di un quadro di insufficienza respiratoria acuta (modificato da Tavares et al., 2019).²⁶

POCUS ha una sensibilità e specificità nettamente superiore alla radiologia tradizionale: esso appare, come tutti i liquidi agli ultrasuoni, un area anecogena tra pleura viscerale e parietale (Figura 2); spesso si accompagna ad altri segni come il segno del plankton, o lo sbandieramento della lingua polmonare, o il movimento diaframmatico. Le scansioni corrette sono la longitudinale sulla linea ascellare posteriore; utile inoltre è lo studio dello spessore della pleura, la valutazione di irregolarità che alterano la sua linearità. Per una stima quantitativa del versamento si può usare il metodo di Balik (stima in mm):²¹ con paziente supino e la sonda posizionata alla base polmonare trasversalmente sull'asse ascellare posteriore, si misura la distanza massima (in millimetri) tra il polmone e la parete toracica e si moltiplica per 20.

I versamenti pleurici possono avere 4 aspetti ecografici: i) completamente e uniformemente anecogeno, che è tipico dei trasudati; ii) complesso non settato (presenza di materiale ecogenico sparso distribuito in modo disomogeneo senza setti), tipico degli essudati; iii) plurisetato (evidenza di setti determinanti pluri-concamerazioni e reticolazioni), che è aspetto comune a vari tipi di essudati; iv) omogeneamente ecogenico (materiale ecogenico distribuito in modo omogeneo), che è tipico del versamento emorragico e dell'empima pleurica.²²

Durante la recente pandemia di COVID-19, esteso è stato l'utilizzo dell'ecografia nell'iter diagnostico dal triage extraospedaliero (polmonite/non polmonite) alla diagnosi, nella valutazione e nel monitoraggio delle pazienti positivi (risposta agli antivirali), nei diversi gradi di gravità delle sindromi.^{23,24} Ciò ha permesso di ridurre gli spostamenti di questi pazienti per gli esami radiologici standard o TC del torace e ridurre quindi l'esposizione a contagio di più figure sanitarie. I primi segni ecografici sono rappresentati da un irregolare distribuzione di artefatti orizzontali e verticali (sindrome interstizio-alveolare) più o meno confluenti, alternate a zone ristrette di 'white lung'. Successivamente quest'aspetto si estende a più aree della superficie polmonare. L'ulteriore evoluzione è rappresentata dalla comparsa, di uno o più piccoli ed irregolari consolidamenti subpleurici con associate aree di 'white lung'. L'evoluzione dei consolidamenti, soprattutto in una posizione gravitazionale, con o senza broncogrammi aerei e la loro crescente estensione lungo la superficie polmonare indicano l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria, che richiede supporto ventilatorio invasivo (Figura 4). E' consigliato usare un preset con un solo fuoco anziché un preset multifocale, meglio usare scansioni intercostali evitando le longitudinali, studiando tutti i 16 segmenti toracici

Si possono utilizzare sia sonde convex sia lineari in base al quesito a cui deve rispondere l'esame: per dettagliare il diaframma, la pleura e piccoli consoli-

damenti subpleurici è sicuramente preferibile la lineare; per la valutazione del parenchima polmonare, per gli spazi più profondi e per valutare un versamento pleurico, una grossa area di consolidazione e una sindrome interstizio-alveolare invece è meglio la convex.

Limiti

Sono legati alla diagnosi differenziale tra linee B da edema cardiogeno e quelle da edema non cardiogeno, che hanno aspetto del tutto simile. Tuttavia lo spessore della pleura e la localizzazione delle linee B può orientare nella diagnosi differenziale. Inoltre, altre limitazioni sono rappresentate da traumi recenti (per presenza di drenaggi, medicazioni, ecc.), l'obesità, l'enfisema sottocutaneo, il decubito obbligato, la gravità della lesione, la presenza di aderenze da precedenti interventi chirurgici, la non collaborazione dei pazienti per il dolore e/o lo stato di agitazione. Comunque il principale limite della POCUS toracica rimane la scarsa esperienza dell'operatore. In corso di pneumotorace inoltre ostacoli alla corretta valutazione sono la presenza del tubo di drenaggio, il mancato riconoscimento del 'polso polmonare' (fine pulsazione cardiaca della pleura parietale evidenziabile alla periferia polmonare) indotta dall'attività cardiaca, pazienti sottoposti a pleurodesi e pazienti con grave BPCO o altra patologia polmonare che inibisce una corretta visualizzazione dello 'sliding' polmonare. Sebbene la sensibilità per il pneumotorace sia molto alta, è importante sottolineare che quelli di piccole dimensioni apicali possono non essere visualizzati.

Ecografia addominale

L'utilizzo dell'ecografia in ambito addominale riduce drasticamente le complicanze emorragiche in corso di procedure comunemente eseguite nei reparti di Medicina Interna, come le paracentesi.²⁵ Meno importante è risultata nei dipartimenti di emergenza/urgenza per la valutazione dei traumi, in cui la TC si è dimostrata sensibilmente più accurata.²⁶ Fondamentale è il contributo per la diagnosi ed il follow-up dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA): la POCUS ha dimostrato una sensibilità e specificità del 93% e del 97% rispetto a quella dimostrata dalla palpazione addominale, che è rispettivamente del 68% e 75%.²⁷ Altra area di impegno della POCUS è la valutazione di una sospetta colica renale; trials hanno dimostrato un ricorso nettamente inferiore a radiazioni inutili e dannose di TC e radiologia tradizionale.²⁸ Per questo studio viene usata la sonda convex. La lineare solo per dettagliare zone molto superficiali in pazienti magri.

Valutazione del sistema urinario

Indicazioni alla POCUS del sistema urinario includono ma non sono limitati a:

- insufficienza renale acuta;
 - oliguria;
 - ematuria;
 - shock indifferenziato;
 - ricerca di idronefrosi (Figura 5A);
 - ritenzione urinaria (Figura 5B);
 - conferma di corretto posizionamento di catetere vescicale tipo Foley (Figura 5C);
 - ricerca di calcoli renali, masse o cisti;
 - ricerca di un ascesso perinefritico.
- I reni e la vescica andrebbero studiati in asse

lungo e corto; il decubito può essere supino, semi-laterale o laterale in base alla migliore finestra acustica. I recessi epatorenale e splenorenale vanno valutati per la presenza di versamento libero. I reni vanno valutati per dimensioni (diametro longitudinale), ecostruttura, spessore cortico-midollare, presenza di idronefrosi e di lesioni occupanti spazio liquide (cisti) o solide; l'ecogenicità renale deve essere confrontata col fegato a destra e con la milza a sinistra. Per la vescica si valuta la distensione, eventualmente il residuo post-minzionale, presenza di le-

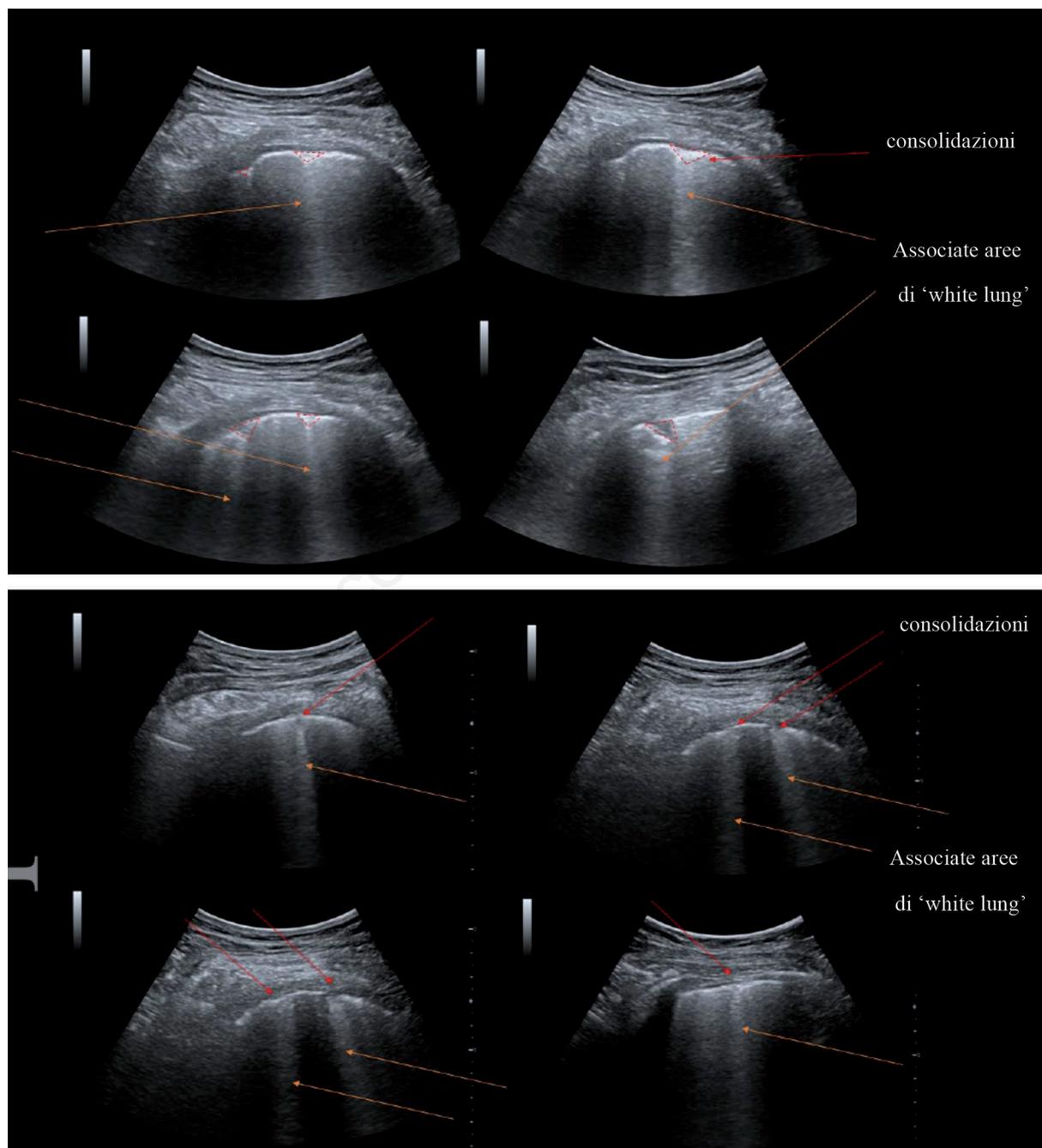


Figura 4. Aspetti ecografici polmonari suggestivi di infezione da COVID-19.

sioni occupanti spazio (con il supporto del color-Doppler), presenza di calcoli, spessore parietale.

Principali indicazioni alla POCUS addominale generale

- Dolore addominale;
- Segni o sintomi indicativi di specifiche regioni addominali, come l'ittero;
- Masse palpabili addominali o organomegalia;
- Valori di laboratorio anomali;
- Monitoraggio di anomalie note o sospette dell'addome;
- Trauma addominale/emoperitoneo;²⁹

- Cercare la presenza di versamento peritoneale libero o localizzato (Figura 6);
- Valutare eventuale gravidanza ectopica occulta;
- Posizionamento del punto per paracentesi (sede, distanza, profondità).

Valutazione dell'aorta addominale

Indicazioni alla POCUS:

- massa addominale palpabile e pulsante;
- dolore lombare inspiegabile, dolore addominale o al fianco;
- uno stato di shock inspiegabile;
- anemia acuta ad eziologia ignota;
- screening per un aneurisma dell'aorta addominale o dissezione³⁰ (Figura 7).

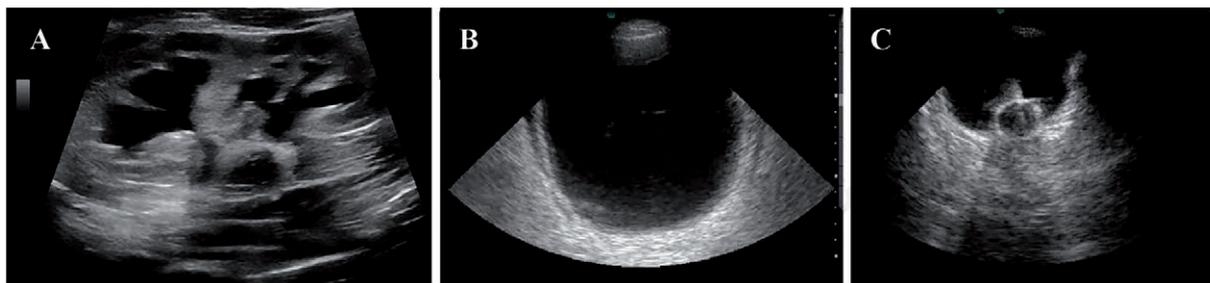


Figura 5. L'ecografia bedside nello studio dell'apparato urinario: idronefrosi (A), globo vescicale (B), posizionamento catetere vescicale (C).



Figura 6. Piccolo versamento ascitico.

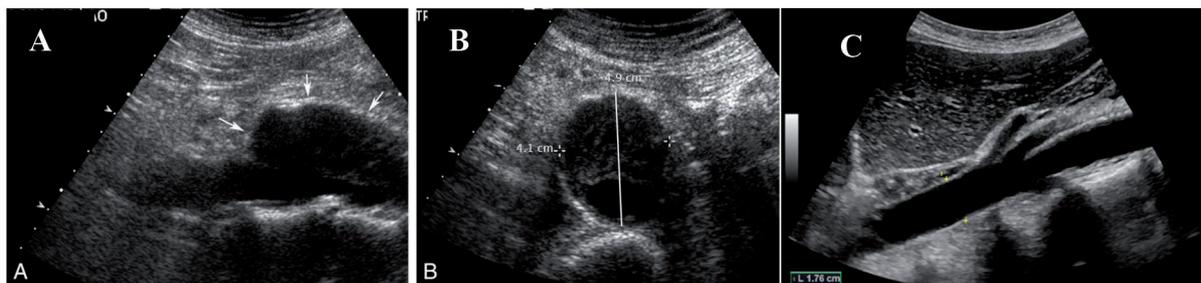


Figura 7. A) aneurisma sacciforme dell'aorta addominale con scansione longitudinale; B) aneurisma parzialmente trombotizzato dell'aorta addominale con scansione trasversale; C) aspetto normale dell'aorta addominale dell'arteria mesenterica superiore e delle arterie renali in scansione longitudinale.

L'esame dell'aorta addominale può essere tecnicamente limitato a causa dell'habitus o del meteorismo, o in caso di ferite chirurgiche o traumatiche. Vanno acquisite sia scansioni longitudinali che trasversali per la valutazione dei diametri e con l'uso dell'eco-color-doppler si studiano eventuali apposizioni trombotiche e dissezioni. L'aorta deve essere scansionata dalla biforcazione fin su al passaggio diaframmatico. Per l'aneurisma va definita la sede rispetto alle arterie renali e la dimensione massima nei 2 diametri (longitudinale e trasverso).

Ecocardiogramma, shock e arresto cardiaco

Indicazioni alla POCUS

- Shock;
- Valutazione dello spazio pericardico;
- Valutazione del ventricolo sinistro (LV) e del ventricolo destro (RV): dimensioni e funzione;
- Valutazione della grave disfunzione valvolare;
- Sintomi cardiopolmonari;
- Determinare la presenza dell'ingrandimento atriale sinistro.

Semeiologia ecografica cardiaca

Le 5 scansioni di base sono la vista parasternale sull'asse lungo, parasternale ad asse corto, vista apicale a 4 camere, sottocostale a 4 camere e sottocostale per la vena cava inferiore³¹ (Figura 8). Per questo tipo di studio di usano sonde settoriali (cardiologiche).

L'utilizzo della POCUS in corso di arresto cardiaco

si è dimostrato significativamente utile nel miglioramento dell'outcome della procedura di rianimazione, aiutando a stratificare precocemente una quota di pazienti in cui la prognosi era stata valutata molto infausta, influenzando quindi la decisione di insistere o meno nelle manovre di rianimazione, specie quando la causa è il tamponamento cardiaco da grave versamento pericardico.³² Nella diagnosi differenziale dell'emopericardio rientrano il grasso pericardico, cisti pericardiche e versamento pericardico preesistente non ematico. Recentemente sono emerse evidenze contrastanti sull'uso della POCUS in quanto sembrerebbe aumentare la durata della ricerca del polso in corso di manovre rianimatorie; la Federazione Internazionale di Medicina d'urgenza nelle ultime linee-guida, sottolinea l'importanza di eseguire l'ecografia durante il controllo del polso, salvare la clip e rivederla durante il ciclo successivo per evitare l'aumento della durata del controllo del polso.³³⁻³⁴ L'assistenza ai pazienti con shock è impegnativa; l'ecocardiografia immediata e diretta aumenta la probabilità di una corretta diagnosi eziologica dello shock dal 50% all'80%.³⁵ Soprattutto per i pazienti con shock distributivo è possibile monitorare la risposta alla somministrazione di fluidi (alla ricerca di segni precoci di sovraccarico di liquidi sull'ecografia del torace) e la strategia di trattamento può essere modificata di conseguenza³⁶ (Figura 9).

Limiti

Limitazioni alla POCUS cardiaca sono l'habitus, presenza di medicazioni toraciche, l'enfisema sottocutaneo.

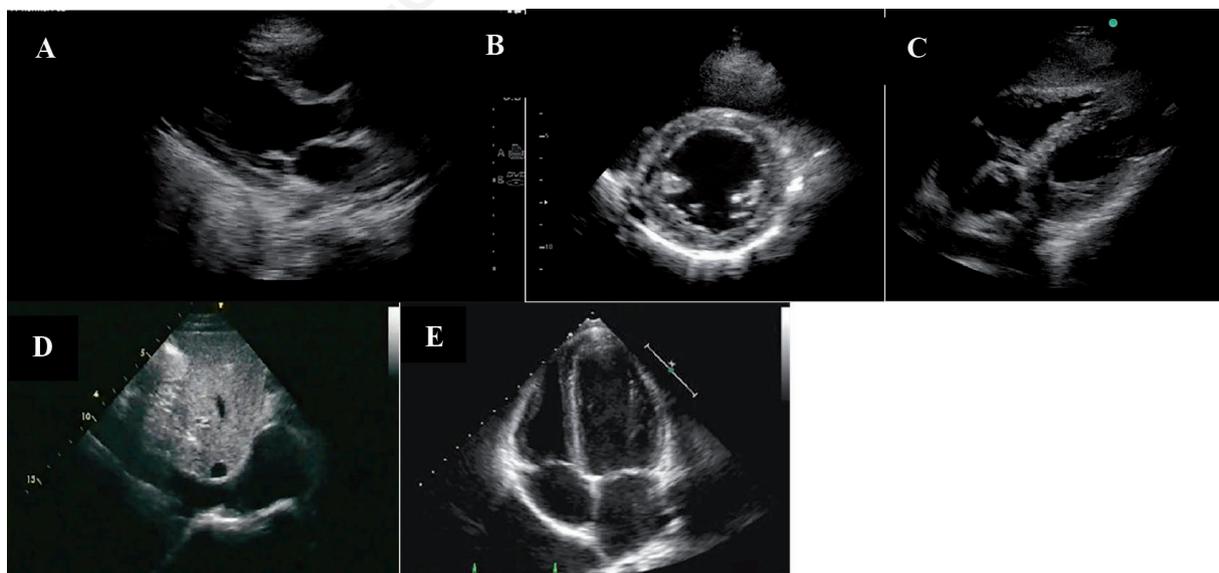


Figura 8. Semeiologia ecografica cardiaca. A) proiezione longitudinale parasternale (ventricolo sx, atrio sx, radice aortica e ascendente); B) proiezione in asse corto parasternale (ventricolo dx, atrio dx e aorta); C) proiezione apicale 5 camere; D) proiezione sottocostale (VCI e il pericardio); E) proiezione apicale 4 camere.

Arti inferiori

Indicazioni alla POCUS

- Edemi di uno o entrambi gli arti inferiori;
- Dolore o eritema all'estremità inferiori;
- Riscontro emogasanalitico di ipossiemia inspiegabile;

- Dispnea inspiegabile;
- Sospetto di embolia polmonare.

La diagnosi di trombosi venosa viene posta eseguendo una forza di compressione perpendicolare sulla vena oggetto di studio, in modo tale che le pareti anteriore e posteriore del vaso si tocchino (Figura 10). Tale test di compressione viene eseguito sul piano trasversale ogni 2 cm e risulta positivo se il vaso risulta

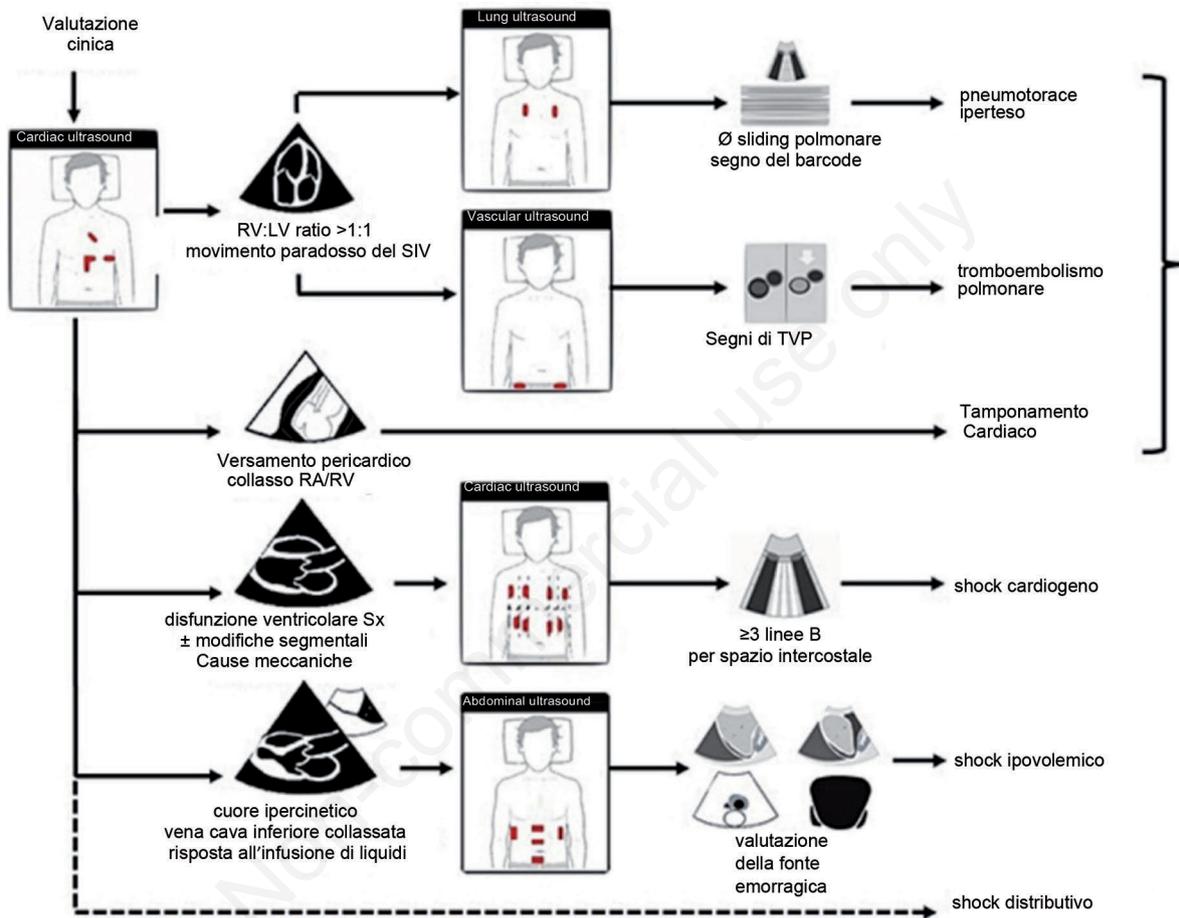


Figura 9. Algoritmo ecografico dello shock (modificato da Tavares et al., 2019).²⁶

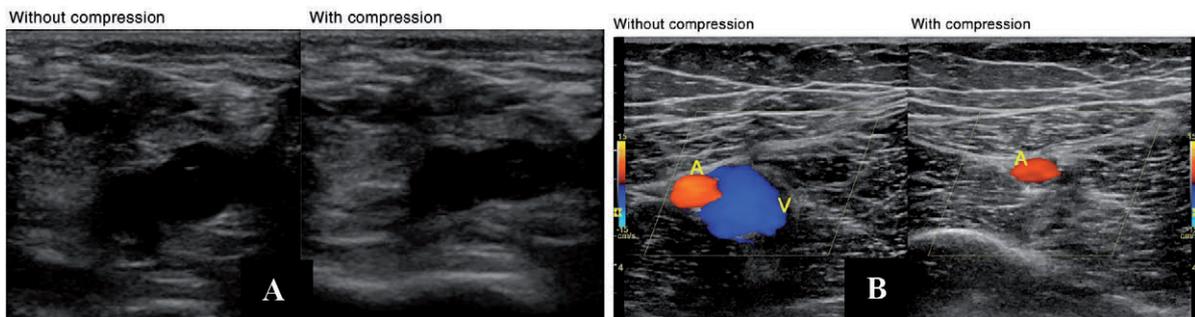


Figura 10. Semeiologia ecografica della trombosi. A) Trombosi venosa: alla compressione della sonda le superfici della vena con collabiscono. B) Assenza di trombosi, alla pressione esercitata dalla sonda la vena si chiude.

incomprimibile. Altro segno patognomonico di TVP è la visualizzazione di materiale ecogenico (trombo) nel lume della vena associato alla non comprimibilità dello stesso segmento di vena. L'uso del color-doppler aiuta ulteriormente a suffragare la diagnosi.^{37,38}

Le sonde lineari con diverse capacità di frequenza dalle più alte (per vasi superficiali) a quelle intermedie (per vasi più profondi), con l'utilizzo dell'eco e del color-doppler sono adatte per questa finalità.

Limiti

Limitazioni all'esecuzione dell'esame sono considerati l'habitus (obesità grave) e l'impossibilità a trovare i punti di repere ecografici.

Arti superiori

Dall'inizio degli anni 2000, la POCUS è stata raccomandata per procedure che prima erano relegate alle competenze dei rianimatori come il posizionamento di CVC e PICC. Diverse società scientifiche sulla base di numerosi trials impongono l'uso degli ultrasuoni che hanno reso possibili tali procedure a letto del paziente internistico con gravi comorbidità da parte proprio degli specialisti internisti. Tuttavia, l'uso della guida ecografica per l'inserimento di cateteri venosi non è stato ancora universalmente adottato nella pratica clinica.³⁹

Scenari futuri

I recenti progressi tecnologici hanno migliorato l'accesso all'imaging globale: sonde wireless, sistemi portatili e imaging basato su app collegati tramite dispositivo intelligente sono tutte realtà. Questi nuovi dispositivi sono attualmente in fase di valutazione in una varietà di contesti clinici e situazioni più diverse che in precedenza non erano state possibili.

La '*telesonografia*' è un modello in rapido sviluppo che consente il trasferimento di immagini e video da remoto per ottenere forme di consulenza e trattamento. I recenti progressi nell'informatica consentono ad esperti ecografisti da remoto di dirigere sonographer meno esperti per ottenere e interpretare immagini utili a decisioni cliniche per la cura dei pazienti in tempo reale. Un ecografista esperto potrebbe potenzialmente guidare altri professionisti sanitari meno esperti distanti geograficamente. Questo paradigma può essere utilizzato in tutte le applicazioni, inclusa l'assistenza procedurale. La pratica della telesonografia remota ha il potenziale per migliorare la qualità dell'assistenza nelle comunità scarsamente servite sia in ambito nazionale che internazionale.⁴⁰

Conclusioni

Sollecitare gli internisti a implementare l'utilizzo della POCUS è un inevitabile cambiamento nella 'real life' della medicina interna, che si sta già diffondendo. La capacità di visualizzare in tempo reale caratteristiche fisiopatologiche tramite la POCUS assicura una cura del paziente rapida, di alta qualità, sicura e contenuta nei costi, riducendo drasticamente il tempo di degenza, il ricorso a esami radiologici costosi e permettendo procedure invasive sicure, protette anche da rischi di controversie legali.^{41,42} È necessario iniziare a considerare in che modo la POCUS possa diventare patrimonio del curriculum dello specialista internista. Sarebbe auspicabile istituire un percorso formativo che parta dal 1° anno di specializzazione e si affini nel quinquennio per garantire una formazione adeguata e completa a tutti gli specialisti internisti, affinché questa metodica preziosa possa essere condivisa e utilizzata in ogni struttura sanitaria.

Bibliografia

1. Ultrasound Med Biol. 2017 Jan;43(1):49-58. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.021. Epub 2016
2. Micati M. 'L'ecografia bedside nel paziente critico' Winter School Congresso FADOI Puglia 07/11/2019 Trani.
3. Editorial on the Current Role of Ultrasound Jul 26 Appl. Sci. 2019, 9, 3512; doi:10.3390/app9173512.
4. Anderson, B.O.; Braun, S.; Carlson, R.W. et al. Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. Breast J. 2003, 9 (Suppl. S2), S42-S50.
5. Dietrich, C.F.; Rudd, L.; Saftiou, A.; et al. The EFSUMB website, a great source for ultrasound information and education. Med. Ultrason. 2017, 19, 102-110. [CrossRef] [PubMed]
6. Rettenmaier, G. Sonographic status of upper abdomen. Diagnostic significance and indications of the ultrasonic sectional examination of the upper abdomen. Internist 1976, 17, 549-564. [PubMed]
7. Maio, G. Medicine and the holistic understanding of the human being: Ultrasound examination as dialog. Ultraschall Med. 2014, 35, 98-107. [PubMed]
8. Edwards, H.; Sidhu, P.S. Who's doing your scan? A reply to Dr Seitz. Ultraschall Med. 2018, 39, e1.
9. Ehler, D.; Carney, D.K.; Dempsey, et al. Guidelines for cardiac sonographer education: Recommendations of the American Society of Echocardiography Sonographer Training and Education Committee. J. Am. Soc. Echocardiogr. O_. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. 2001, 14, 77-84. [CrossRef]
10. Edmonds, H.L., Jr.; Isley, M.R.; Sloan, T.B.; et al. American Society of Neurophysiologic Monitoring and American Society of Neuroimaging joint guidelines for transcranial doppler ultrasonic monitoring. J. Neuroimaging O_. J. Am. Soc. Neuroimaging 2011, 21, 177-183.
11. Yin, M.G.; Wang, X.T.; Liu, D.W.; et al. Technical spe-

- cification for clinical application of critical ultrasonography. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2018, 57, 397–417
12. F. Cipollini: 'L'ecografia bedside nel paziente anziano' XIX Congresso Nazionale FADOI, Bologna 10/05/2014.
 13. Antonio Leidi, et al. Point of care ultrasonography from the emergency department to the internal medicine ward: current trends and perspectives. *Internal and Emergency Medicine* (2020)
 14. Point-of-Care Ultrasound for Hospitalists: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *Journal of Hospital Medicine* Published Online Only January 2019
 15. L'utilità dell'ecografia bedside in Medicina Interna. *Poliniclinico Sant'Orsola Malpighi* 2018.
 16. Nicholas Smallwood A and Martin Dachsel Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine?. *Clinical Medicine* 2018 Vol 18, No 3: 219–24.
 17. Valentin L. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med* 2006;27:79-105.
 18. Lichtenstein DA , Mezière GA . Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol . *Chest* 2008 ; 134 : 117 – 25.
 19. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577–591
 20. Jakub Piotrkowski, Natalia Buda, Beata Januszko Giergielewicz, et al. Use of bedside ultrasound to assess fluid status: a literature review. *Polish Archives Of Internal Medicine* 2019; 129 (10)
 21. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, et al. The 'lung point': an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000; 26:1434–1440
 22. Balik M, Plasil P, Waldauf P, et al Estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2006; 32:318.
 23. Gino Soldati et others Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med.* 2020 Mar 20
 24. D. Buonsenso, A Piano, F. Raffaell, et al. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 Vol. 24 N. 5 . Pages: 2776-2780.
 25. João Tavares, Rita Ivo, Filipe Gonzalez, et al. Global Ultrasound Check for the Critically Ill (GUCCI)—a new systematized protocol unifying point-of-care ultrasound in critically ill patients based on clinical presentation. *Emergency Medicine* 2019;11 133–145
 26. Mercaldi CJ , Lanes SF . Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis . *Chest* 2013 ; 143 : 532 – 8 .
 27. Smith J. Focused assessment with sonography in trauma (FAST): should its role be reconsidered? *Postgrad Med J* 2010 ; 86 : 285 – 91 .
 28. Lin PH , Bush RL , McCoy SA et al. A prospective study of a handheld ultrasound device in abdominal aortic aneurysm evaluation . *Am J Surg* 2003 ; 186 : 455 – 9 .
 29. Smith-Bindman R , Aubin C , Bailitz J et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis . *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1100 – 10 .
 30. Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: rapid ultrasound in shock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28:29–56.
 31. Fox JC, Lahham S, Maldonado G, et al. LV. Hypertrophic cardiomyopathy in youth athletes: successful screening with point-of-care ultrasound by medical students. *J Ultrasound Med* 2017; 36:1109–1115
 32. Gaspari R , Weekes A , Adhikari S et al. Emergency department point-of-care ultrasound in out-of-hospital and in-ED cardiac arrest . *Resuscitation* 2016 ; 109 : 33 – 9 .
 33. Huis In 't Veld MA, Allison MG , Bostick DS et al. Ultrasound use during cardiopulmonary resuscitation is associated with delays in chest compressions . *Resuscitation* 2017 ; 119 : 95 – 8 .
 34. Atkinson P, Bowra J , Milne J et al. International Federation for Emergency Medicine Consensus Statement: Sonography in hypotension and cardiac arrest (SHoC): An international consensus on the use of point of care ultrasound for undifferentiated hypotension and during cardiac arrest . *CJEM* 2016 ; 21 : 1 – 12 .
 35. Jones AE , Tayal VS , Sullivan DM , et al. Randomized, controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients . *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1703 – 8 .
 36. Via G , Hussain A , Wells M , Reardon R, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound . *J Am Soc Echocardiogr* 2014 ; 27 : 683.e1 - 683.e33
 37. Via G, Hussain A, Wells M, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:683.e1–683.e33.
 38. 2019 by the American Institute of Ultrasound in Medicine | *J Ultrasound Med* 2019; 38:833–849 | 0278-4297 | www.aium.org.
 39. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1–7.
 40. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011;39(4 Suppl 1):S1-S34
 41. *Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine* 2016 American College of Emergency Physicians
 42. Anjali Bhagra, MBBS; David M. Tierney, MD; Hiroshi Sekiguchi, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Primary Care Physicians and General Internists *Mayo Clin Proc.* n December 2016;91(12):1811-1827 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.023> www.mayoclinicproceedings.org

Protocolli di trattamento dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato critico

Massimo Errico,¹ Gian Pio Sorice²

¹Medicina Interna, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA); ²UOS Endocrinologia - UOC Medicina Interna, PO Bisceglie (BT), ASL BAT, Italia

Premessa: definizione di paziente critico

In letteratura sono reperibili diverse definizioni di paziente critico, nonché diversi score clinici per classificarne il livello di criticità, come già presentato nel primo articolo della presente monografia.

Qui si richiama in particolare la definizione proposta dall'Associazione dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) della Regione Toscana nel 2007:¹ 'paziente acuto necessitante di alta intensità assistenziale' a causa di: i) insufficienza acuta o riacutizzata di un organo con funzione respiratoria autonoma; ii) necessità di monitoraggio (di base, respiratorio, neurologico, renale); iii) fase post-intensiva non ancora gestibile in degenza ordinaria.

La FADOI Toscana stabiliva anche i criteri di ricovero per tale tipologia di pazienti, cioè la presenza di almeno uno tra: i) mEWS (*Modified Early Warning Score*) >3; ii) PO₂/FiO₂ <250; iii) Hb <7gr%; iv) Ray score (Complessità Assistenziale Infermieristica) >23.

Il mEWS (*modified Early Warning Score*) è strumento *validato* che, attraverso la raccolta di 5 parametri di comune riscontro, è in grado di identificare la criticità o grado di instabilità clinica del paziente² (Tabella 1).

Un punteggio >4 identifica un paziente critico ed instabile, le cui condizioni possono velocemente evolvere verso un ricovero in terapia intensiva o addirittura verso la morte.

Il Ray score è un indice che indaga la complessità assistenziale infermieristica di un paziente, la cui necessità di ricovero in ambiente internistico può essere non unicamente dipendente dalle sue condizioni cliniche.³ Esso valuta 7 parametri di facile rilevazione (Tabella 2³):

1. Mobilità;
2. Respirazione;
3. Medicazioni;
4. Controllo sfinterico (diuresi);
5. Controllo sfinterico (alvo);
6. Stato di coscienza;
7. Dolore.

Se la somma dei punteggi è >22 è opportuno il ricovero del paziente non per necessità di assistenza medica ma, prevalentemente, per necessità di assistenza infermieristica.

Per quanto riguarda specificamente il paziente diabetico critico, oggetto del presente articolo, è opportuno richiamare in particolare la definizione proposta nel 'Dialogue', documento di consenso inter-societario tra l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e la Società Italiana di Diabetologia:⁴ 'paziente ospedalizzato che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute gravi, quali infarto miocardico, ictus, shock settico o insufficienza respiratoria grave, che richiede una terapia intensiva o semi-intensiva e che, di norma, non si alimenta per ore nelle prime 24-72 ore)'.

Dimensione del problema

'paziente iperglicemico ricoverato'

Il 38% dei pazienti ricoverati in area medica e chirurgica è rappresentata da pazienti con iperglicemia: diabetici noti per il 26% e iperglicemici di nuovo riscontro per il 12%.⁵

Per iperglicemia si intende una glicemia superiore o uguale a 126 mg/dL, dopo digiuno di almeno 8 ore o una glicemia random superiore o uguale a 200 mg/dL.⁶

Corrispondente: Massimo Errico, Medicina Interna, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA), Italia.
E-mail: massimoerrico1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):59-69

La frequenza dei ricoveri per i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 è di 2-4 volte maggiore del resto della popolazione. Negli Stati Uniti 1/5 dei giorni di ricovero è appannaggio dei pazienti diabetici e la spesa maggiore è legata alla ospedalizzazione. Infine i tempi di degenza sono più lunghi e di conseguenza anche i costi.⁷

I pazienti con diabete presentano, in tutte le casistiche, una degenza più lunga di 1-3 giorni, rispetto ai non diabetici.⁸

Ad esempio nella casistica dell'anno 2012 nell'Ospedale 'F. Miulli' di Acquaviva delle Fonti, il prolungamento della degenza è risultato di +2,2 giorni, in

Medicina Interna e +1,19, in Geriatria (*Massimo Errico - Dati non pubblicati*).

I pazienti ricoverati con iperglicemia possono essere suddivisi in tre categorie:⁹ i) diabete mellito noto preesistente al ricovero; ii) diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione; iii) iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress che compare per la prima volta durante il ricovero e regredisce alla dimissione.

La distinzione fra queste forme non è sempre immediata. È di grande utilità, a questo scopo, il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) da eseguire sempre al momento del ricovero in ospedale, perché

Tabella 1. mEWS - modified Early Warning Score.

Parametro	3	2	1	0	1	2	3
PAS	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
FC		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
FR		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
TC °C		<35		35-38,4		≥38,5	
AVPU				A ¹	V ²	P ³	U ⁴

¹Alert = sorvegliare; ²Vocal = reagisce allo stimolo vocale; ³Pain = reagisce allo stimolo doloroso; ⁴Unresponder = non responsivo.

Tabella 2. Ray score.

1. MOBILITÀ		5. CONTROLLO SFINTERI (ALVO)	
<input type="checkbox"/> Completamente autonoma	1	<input type="checkbox"/> Completamente autonomo	1
<input type="checkbox"/> Cammina o si sposta con ausili	3	<input type="checkbox"/> Dipendente nell'utilizzo di ausili/clisma	3
<input type="checkbox"/> Si sposta solo con l'aiuto di altre persone	8	<input type="checkbox"/> Stomie intestinali	8
<input type="checkbox"/> Allettato, deve essere alzato e mobilizzato	10	<input type="checkbox"/> Incontinente	10
2. RESPIRAZIONE		6. STATO DI COSCIENZA	
<input type="checkbox"/> Senza ausili	1	<input type="checkbox"/> Orientato spazio-tempo	1
<input type="checkbox"/> Con ausili (occhialini, ventimask, ...)	3	<input type="checkbox"/> Disorientato spazio-tempo	3
<input type="checkbox"/> Tracheotomia	8	<input type="checkbox"/> Agitazione psico-motoria	8
<input type="checkbox"/> Ventilazione meccanica	10	<input type="checkbox"/> Sopore/Coma	10
3. MEDICAZIONI		7. DOLORE	
<input type="checkbox"/> Cute integra	1	<input type="checkbox"/> Assente	1
<input type="checkbox"/> Rischio potenziale di sviluppare lesioni	5	<input type="checkbox"/> Dolorabilità alla palpazione/cambi di postura	3
<input type="checkbox"/> Ulcerazioni e distrofie cutanee	8	<input type="checkbox"/> Dolore 'tollerabile', non continuo	8
<input type="checkbox"/> Lesioni da decubito	10	<input type="checkbox"/> Dolore molto forte, continuo	10
4. CONTROLLO SFINTERI (DIURESIS)			
<input type="checkbox"/> Completamente autonomo	1		
<input type="checkbox"/> Dipendente nell'utilizzo di ausili/presidi	3		
<input type="checkbox"/> Ureterostomie/Catetere vescicale	8		
<input type="checkbox"/> Incontinente	10		
TOTALE (/70)			

consente di distinguere i diabetici di nuova diagnosi (HbA1c $\geq 6,5\%$ o ≥ 47 mmol) dalle iperglicemie da stress o su base iatrogena, come da steroide (HbA1c $< 6,5\%$ o < 47 mmol).^{9,10}

L'iperglicemia all'ammissione in ospedale, con o senza pregressa diagnosi di diabete, si associa a una maggiore morbilità e mortalità in qualunque *setting* assistenziale¹¹ (Figura 1), in particolar modo quando

si tratti di iperglicemia di nuova diagnosi⁵ (Figura 2).

Come l'iperglicemia anche l'ipoglicemia è correlata con alti tassi di mortalità, come mostrato nel grafico della Figura 3, che dimostra come la normo-glicemia comporti un tasso di mortalità più basso rispetto ad iper- ed ipo-glicemia, che presentano tassi di mortalità palesemente più elevati.¹²

Come illustrato da Clement nel 2004,¹³ l'ipergli-

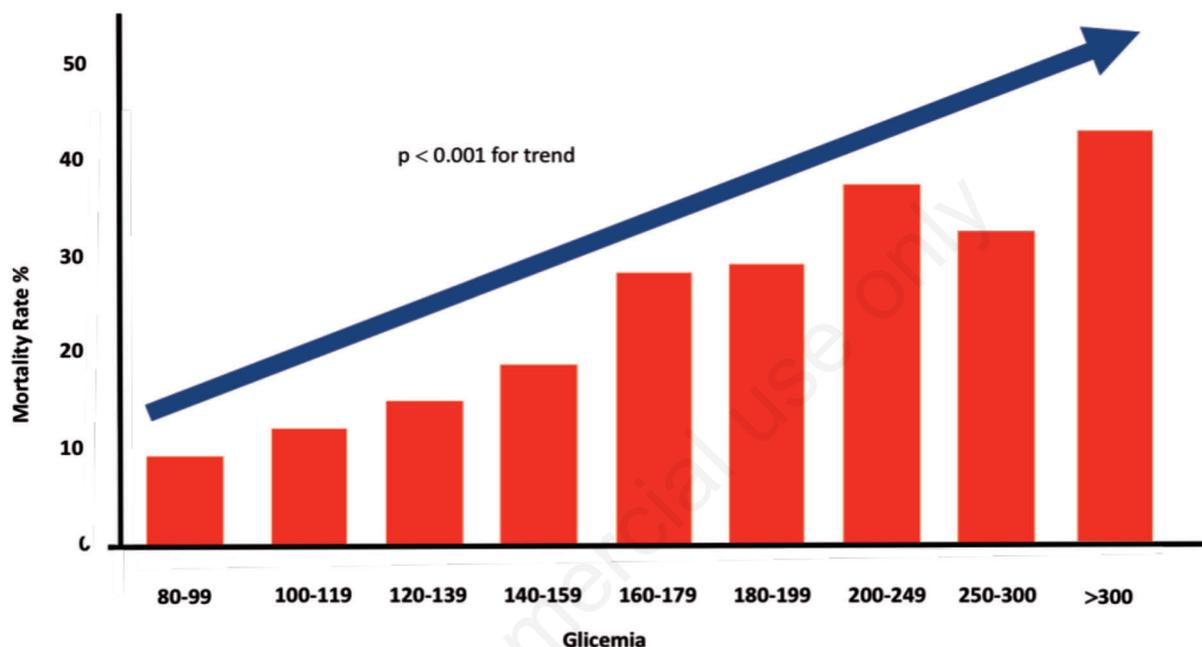


Figura 1. Associazione tra iperglicemia e mortalità ospedaliera nei pazienti in condizioni critiche. (Fonte: Krinsley et al., *Mayo Clinic Proceedings*, 2003).

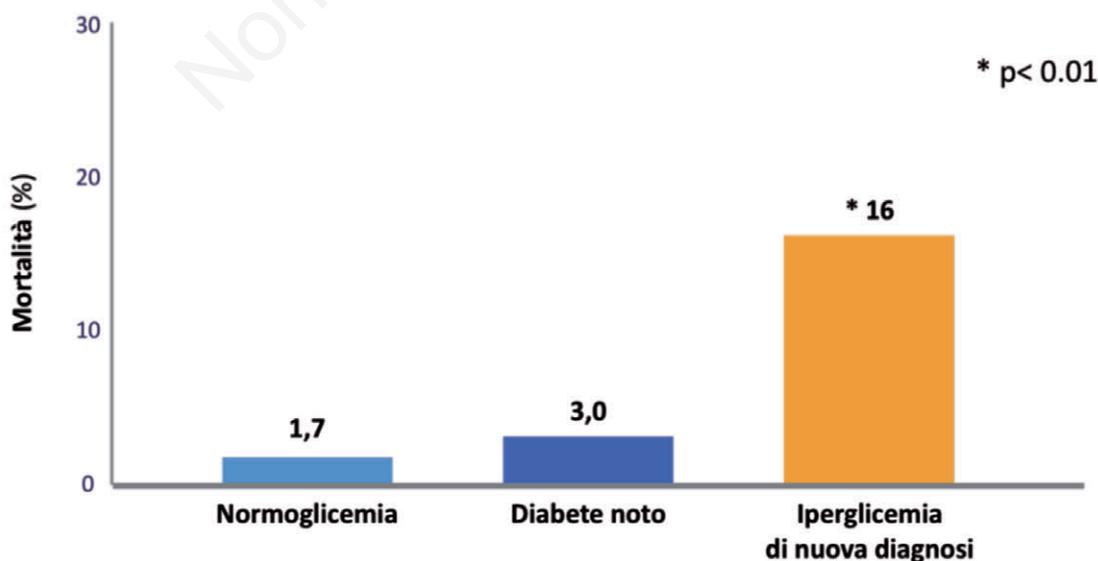


Figura 2. L'iperglicemia come indicatore indipendente della mortalità in ospedale. (Fonte: Umpierrez et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2002).

cemia determina (attraverso risposte metaboliche, reazioni di stress, flogosi, apoptosi cellulare e tanto altro ancora) una degenza insoddisfacente (cioè una ospedalizzazione prolungata), nella migliore delle ipotesi, fino alla disabilità e la morte nelle condizioni più estreme (Figura 4).

Da tutto ciò deriva la raccomandazione n°3 del Trialogue per la quale *l'iperglicemia nel paziente ospedalizzato deve essere sempre trattata*.⁴

Comportamento pratico nei confronti del paziente internistico critico iperglicemico

In questa tipologia di paziente abbiamo 4 certezze:

1. il farmaco da utilizzare è l'insulina per via endovenosa (*Raccomandazioni Trialogue n° 11, 12 e 13*);⁴
2. l'infusione va iniziata quando la glicemia superi 200 mg/dL o sia gravemente instabile (*Raccomandazioni Trialogue n° 11, 12 e 13*);⁴
3. l'obiettivo glicemico da raggiungere è 140-180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia, notoriamente più elevato nei pazienti con instabilità glicemica o ipoglicemie inavvertite, nei quali è opportuno mantenersi su target più elevati (*Raccomandazioni Trialogue n° 11, 12 e 13*);^{4,14-16}

4. L'algoritmo o protocollo di infusione deve essere gestito prevalentemente dal personale infermieristico, su indicazione e supervisione del medico.⁴

L'insulina per via endovenosa in infusione continua è, di norma, quella umana, per via dei minori costi (*Raccomandazioni Trialogue n° 11, 12 e 13*),⁴ ma possono essere teoricamente utilizzati anche gli analoghi, seguendo le indicazioni riportate nel position statement AMD, SID, SIEDP.¹⁷ In particolare: i) l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer lattato; ii) sia lispro che aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%; iii) glulisina e lispro, alla concentrazione di 1 U/mL, sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore e aspart, a concentrazione da 0,005 U/mL a 1 U/mL, è stabile a temperatura ambiente per 24 ore.

L'obiettivo glicemico di 140-180 mg/dL è il risultato di vari studi, in particolare metanalisi, che hanno gettato forti dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, soprattutto per i gravi rischi di ipoglicemia e senza evidenti vantaggi sulla sopravvivenza,¹⁸⁻²⁰ eccezion fatta per le terapie intensive chirurgiche dove è stata osservata una minore incidenza di sepsi nei pazienti trattati in modo più intensivo.²¹

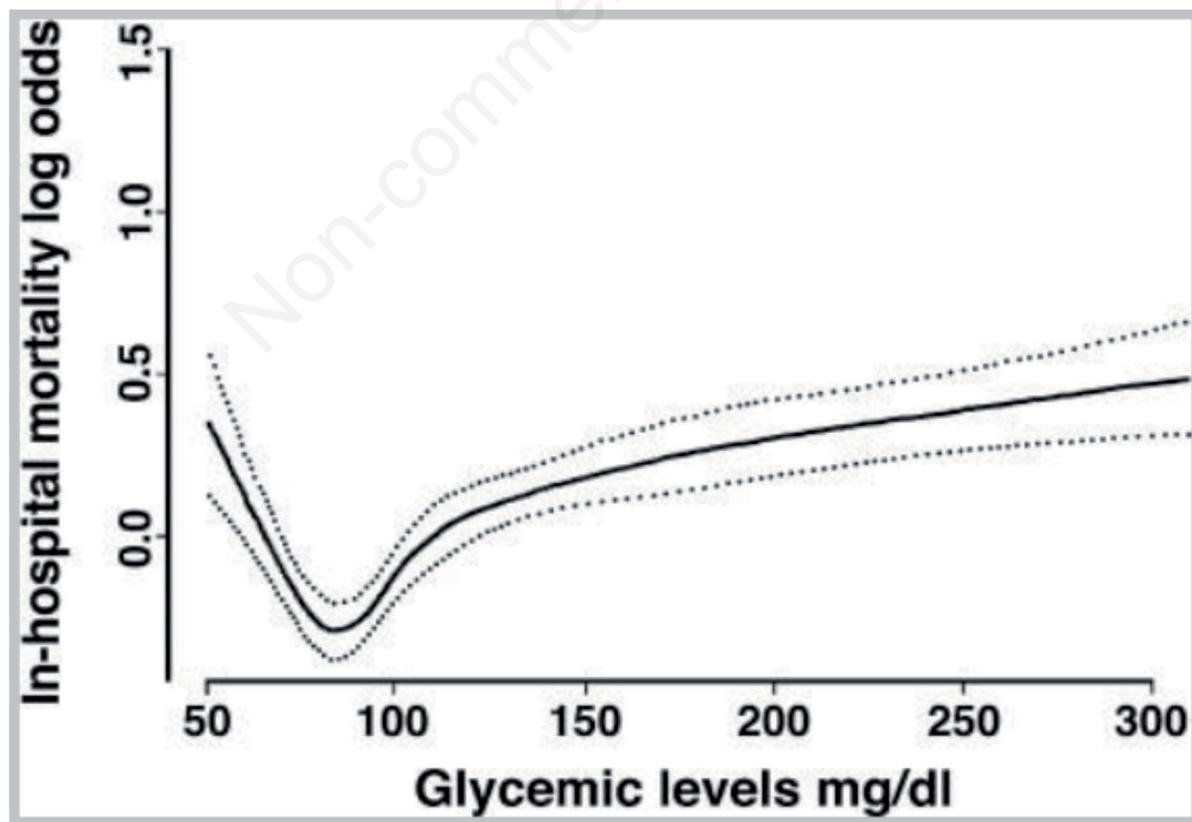


Figura 3. Valori di glucosio e rischio di mortalità nei pazienti ospedalizzati. (Fonte: Bruno et al., *Diabetes Care* 2008).

In merito ai protocolli negli ultimi anni ne sono stati proposti svariati, che possono essere gestiti dagli infermieri e che prevedono l'adeguamento delle dosi di insulina guidato dai valori glicemici misurati ogni 1-2 ore:

- Yale (terapia intensiva di area internistica);²²
- FADOI-AMD-SID (Medicine Interne);⁹
- Markovitz (Cardiochirurgia post-operatoria);²³
- Digami (pazienti con IMA);²⁴
- Van Den Berghe (UTI);²⁵
- Portland protocol (reparti chirurgici).²⁶

Nessun trial ha dimostrato ragioni specifiche per preferire uno schema all'altro.^{21,27} Molto interessanti sembrano, tra i su citati, gli algoritmi dinamici, che prevedono la determinazione della dose insulinica non solamente sulla base dei valori assoluti, ma anche sull'andamento glicemico cioè della direzione e della velocità di modificazioni glicemiche. Tra questi il protocollo di Yale, che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro Paese

(Figura 5) e quello elaborato dal progetto TRIALOGUE realizzato da FADOI-AMD-SID nel 2013 (Figura 6).

I quadri clinici cui è possibile trovarsi di fronte sono:

- iperglicemia con chetoacidosi (DKA);
- iperglicemia con iperosmolarità (HHS);
- paziente critico nel periodo perioperatorio;
- paziente critico in terapia steroidea ad alte dosi;
- paziente critico in nutrizione parenterale;
- paziente critico dopo interventi di cardiochirurgia, in shock cardiogeno o dopo trapianto d'organo.

L'infusione insulinica è indicata anche nei pazienti con iperglicemia grave non chetosica né iperosmolare, nei pazienti acuti che non si alimentano per via orale e nei pazienti acuti con glicemie non a target con la terapia sottocutanea.²¹

I principali criteri di diagnostica differenziale riguardanti la DKA, l'HHS e l'iperglicemia non chetosica né iperosmolare, sono indicati nella Figura 7.

Relazione tra Iperglicemia e Decorso Ospedaliero Insoddisfacente

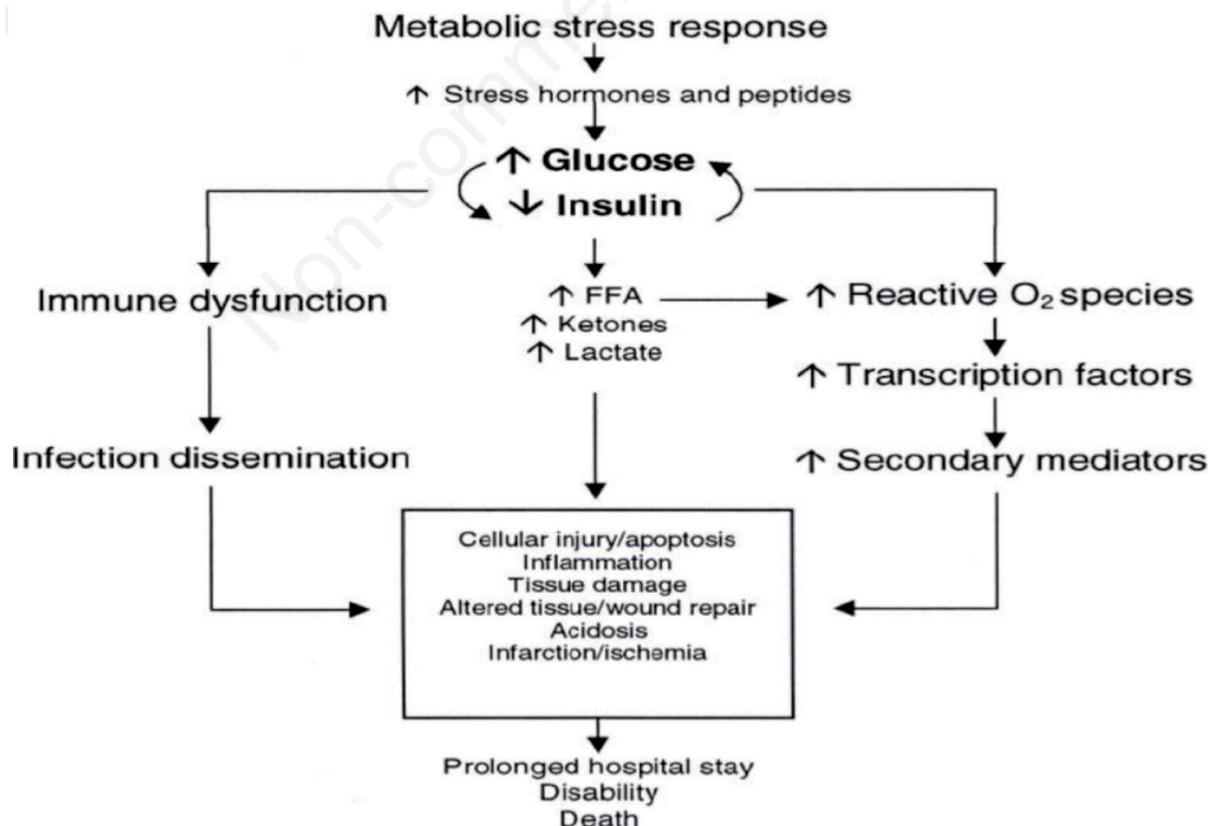


Figura 4. Diagramma per la gestione del diabete e dell'iperglicemia negli ospedali. (Fonte: Clement et al., *Diabetes Care*, 2004).

Algoritmo dinamico di infusione ev dell'insulina, derivato da quello in uso presso la Yale University, New Haven, CT

PROTOCOLLO DI INFUSIONE DI INSULINA DI YALE

(modificato da: A Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191)

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è >500 mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

INIZIO DELL'INFUSIONE DI INSULINA

1. **INFUSIONE DI INSULINA:** miscelare 1 unità di insulina umana regolare per 1 ml di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U insulina in 50 ml fisiologica). Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
2. **PRIMING:** prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
3. **SOGLIA:** L'insulina ev. è indicata in ogni paziente in condizioni critiche con glicemia persistentemente ≥ 140 mg/dl; il suo utilizzo è da valutare in caso di GM >120 mg/dl
4. **TARGET GLICEMICO: 90-120 mg/dl**
5. **BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA:** se GM iniziale ≥ 150 mg/dl, dividere per 70, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale. Se GM iniziale <150 mg/dl, dividere per 70 per la sola velocità di infusione basale (NON bolo)
Esempi: 1) GM iniziale = 335 mg/dl: $335:70=4,78$, arrotondato a 5: praticare bolo ev 5 U, ed iniziare infusione a 5 U/h
2) GM iniziale = 148 mg/dl: $148:70=2,11$, arrotondato a 2: iniziare infusione a 2 U/h (**NON praticare bolo**)

MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA (GM)

1. Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target). Nei pazienti ipotesi la glicemia capillare (es. da polpastrello) può essere non accurata, ed è preferibile prelevare il sangue da un catetere vascolare a dimora
2. Successivamente controllare GM ogni 2 h; una volta stabilizzati i valori per 12-24 h, i controlli GM possono essere effettuati ogni 3-4 h, se:
 - a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche
 - b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale
3. Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
 - a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento)
 - b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche
 - c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea
 - d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH
 - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.)

MODIFICAZIONI DELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE DELL'INSULINA

**Se GM <50 mg/dl:
STOP INFUSIONE**

Iniettare 25 g di glucosio ev. (50 ml di sol. glucosata 50%, o 75 ml di sol. glucosata 33%); ricontrollare GM ogni 10-15 minuti DI INSULINA \Rightarrow Quando BG ≥ 90 mg/dl, attendere 1 h, ricontrollare GM. Se ancora ≥ 90 mg/dl, riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

**Se GM 50-69 mg/dl:
STOP INFUSIONE**

Se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di glucosio ev (50 ml di sol. glucosata 50%, o 75 ml di DI INSULINA sol. glucosata 33%); ricontrollare GM ogni 15 minuti
Se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di glucosio ev (20-25 ml di sol. glucosata 50%, o 30-45 ml di sol. Glucosata 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os \Rightarrow Quando BG ≥ 90 mg/dl, attendere 1 h, ricontrollare BG. Se ancora ≥ 90 mg/dl, riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

Figura 5. Protocollo di Yale.²²

Algoritmo per infusione insulinica: cosa occorre

L'occorrenza per l'infusione insulinica è: i) pompa di infusione; ii) catetere a 2 vie; iii) soluzione fisiologica da 100 cc.

La procedura è la seguente: rimuovere 1 mL di SF e prelevare 1 mL di insulina pronta dal flacone (pari a 100 UI). Aggiungere il mL di insulina prelevato nella SF, contenente 99 mL di SF ricostituendo, così, 100 mL che conterranno 100 UI di insulina, vale a dire 1 UI per 1 mL di soluzione.

Se GM ≥70 mg/dl:
STEP 1: Determinare il **LIVELLO ATTUALE GM** - questo identifica una **COLONNA** nella tabella:

GM 70-89 mg/dl	GM 90-119 mg/dl	GM 120-179 mg/dl	GM ≥180 mg/dl
----------------	-----------------	------------------	---------------

STEP 2: Determinare la **VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO** rispetto al precedente livello GM - questo identifica una **CELLA** nella tabella - Da lì muoversi verso destra per le **ISTRUZIONI**. [Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 h prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle 14 era 150 mg/dl, e ora, alle 16, è 120 mg/dl, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è -30 mg/dl; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo: -30 mg/dl : 2 ore = -15 mg/dl/h.]

GM 70-89 mg/dl	GM 90-119 mg/dl	GM 120-179 mg/dl	GM ≥180 mg/d	ISTRUZIONI*	
GM ↑	GM ↑ di >20 mg/dl/h	GM ↑ di >40 mg/dl/h	GM ↑	↑ INFUSIONE di '2Δ'	
		GM ↑ di 1-40 mg/dl/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO , o GM ↓ di 1-40 mg/dl/h	↑ INFUSIONE di 'Δ'	
	GM IMMODIFICATO, o GM ↓ di 1-20 mg/dl/h	GM ↑ di 1-20 mg/dl/h, o GM INVARIATO , o GM ↓ di 1-20 mg/dl/h	GM ↓ di 1-40 mg/dl/h	GM ↓ di 41-80 mg/dl/h	NON MODIFICARE INFUSIONE
		GM ↓ di 21-40 mg/dl/h	GM ↓ di 41-80 mg/dl/h	GM ↓ di 81-120 mg/dl/h	↓ INFUSIONE di 'Δ'
GM ↓ di >20 mg/dl/h vedi sotto^	GM ↓ di > 40 mg/dl/h	GM ↓ di >80 mg/dl/h	GM ↓ di >120 mg/dl/h	SOSPENDERE × 30' poi ↓ INFUSIONE di '2Δ'	

^ **SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA**; controllare GM ogni 15-30 min; quando ≥90 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.
 *Le **MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE** ('delta' o 'Δ') sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

Velocità in corso (U/h)	D = cambio velocità (U/h)	2 D = 2 × cambio velocità (U/h)
<3	0,5	1
3-6	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5**	4**	8**
25**	5**	10**

** In base alla situazione clinica, le velocità di infusione tipicamente variano fra 2 e 10 U/h. Dosi superiori a 20 U/h sono insolite e, se si rendono necessarie, è consigliabile avvisare il medico responsabile per indagare altri potenziali fattori concorrenti (compresi problemi tecnici, come errori di diluizione, ecc.)

Figura 5. Segue dalla pagina precedente.

Utilizzare la 1^a via venosa per infondere insulina e la 2^a via per infondere, quando necessario, glucosata, liquidi, potassio, ecc.

Con qualunque protocollo utilizzato saremo in grado di stabilire, in base al valore di glicemia, la velocità di infusione in ml/h e l'eventuale bolo di insulina da iniettare ev o il comportamento da tenere in caso di ipoglicemia.

Monitoraggio glicemico

Il monitoraggio della glicemia nel paziente critico avviene con i glucometri convenzionali con determinazioni che, all'inizio della infusione di insulina, vengono effettuate ogni 1-2 ore e che, a stabilità raggiunta, possono essere effettuate anche ogni 4 ore.²¹

I limiti nell'utilizzo della glicemia capillare sono rappresentati da: i) pazienti in stato di shock; ii) pazienti nei quali si utilizzano amine simpaticomimetiche.

In queste categorie di pazienti è opportuno effettuare il prelievo arterioso.²⁸⁻³⁰

Nuovi sistemi di monitoraggio sono stati studiati e testati anche nei pazienti critici, in particolare i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo della glicemia (CGM, *continuous glucose monitoring*). Tali dispositivi, mediante un mini sensore inserito nel sottocute, permettono di misurare costantemente i livelli di glucosio interstiziale 24 ore su 24 e sono dotati di allarmi che segnalano quando i livelli glicemici vengono a trovarsi al di sopra o al di sotto dei livelli pre-stabiliti.³¹⁻³³

I vantaggi del CGM sono: i) Visualizzazione e memorizzazione dei livelli e dell'andamento glicemico durante il giorno e la notte; ii) Ottenimento delle infor-

Algoritmo x infusione insulinica ev in paziente critico per 48/72h in diabetici e/o pazienti con iperglicemia grave (>200mg/dl)

Nella stessa via venosa:

◇ 1^a via → Infusione in pompa siringa di 49,5 ml di soluzione fisiologica + 50 UI di insulina regolare (=0,5 ml)

1 cc = 1 UI di insulina

◇ 2^a via → per glicemia in partenza >500mg/dl, quando la glicemia è ≤250mg infondere glucosio 5% 500cc + KCl 20mEq (1 fl) o soluzione potassio 27 mEq/l a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione

GM mg/dl	Vel infusione ml/h	Bolo iniziale UI
>500	5	10
400-500	4	8
300-399	3	5
250-299	2	NO
150-249	1,5	NO
110-149	1 (0,5 di notte)	NO
<110	Stop insulina (mantenere la pompa)	
<80	Glucosio 5% evx2-4 h, stick ogni h (e adeguamento dell'infusione ev di insulina in pompa). Se sintomi di ipoglicemia Glucosio 10-30% x2 h e controllo stick ogni h	

➤ Controllo stick dopo 1 h, per verifica della dose (U/ora), poi ogni 2 h per le prime 12 h, poi ogni 4 h, se GM stabili

➤ Quando 3 GM successive 110-140 embricare insulina s.c. ai pasti con analogo rapido e sospendere la pompa alla prima dose di analogo lento serale

Figura 6. Protocollo FADOI AMD SID 2013.⁹

mazioni relative alla velocità di variazioni glicemiche, così da permettere il mantenimento dei livelli glicemici nella norma; iii) Possibilità di essere avvisati, automaticamente, quando le concentrazioni glicemiche non rientrano nell'intervallo glicemico obiettivo impostato.

Il limite del CGM è, al momento, rappresentato dal ritardo di lettura del dato glicemico (*lag-time*) rispetto al valore capillare reale, in quanto viene misurata la quantità di glucosio presente nel tessuto interstiziale, cosa che diviene non trascurabile in momenti di rapida variazione della concentrazione di glucosio nel sangue. Per tale motivo nel paziente critico è opportuno affiancare i due controlli, capillare ed interstiziale, per

evitare il rischio di incorrere in gravi errori, anche se il gruppo di Lonjaret, che ha correlato i valori glicemici ottenuti con CGM e quelli ottenuti su sangue arterioso, ritiene tale metodica affidabile su pazienti critici ricoverati in terapia intensiva.³³

Tra i dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia (glucosio interstiziale), è anche disponibile il sistema FGM, *flash glucose monitoring*, che diversamente dai CGM non richiede calibrazione, ma non possiede (ancora) sistemi di allarme predittivi e possiede aspetti tecnici (l'applicazione, per esempio) che ne limitano, oltre alle indicazioni d'uso prestabilite (tra cui non rientra il paziente critico ospedalizzato), l'uso routinario in reparto di degenza.

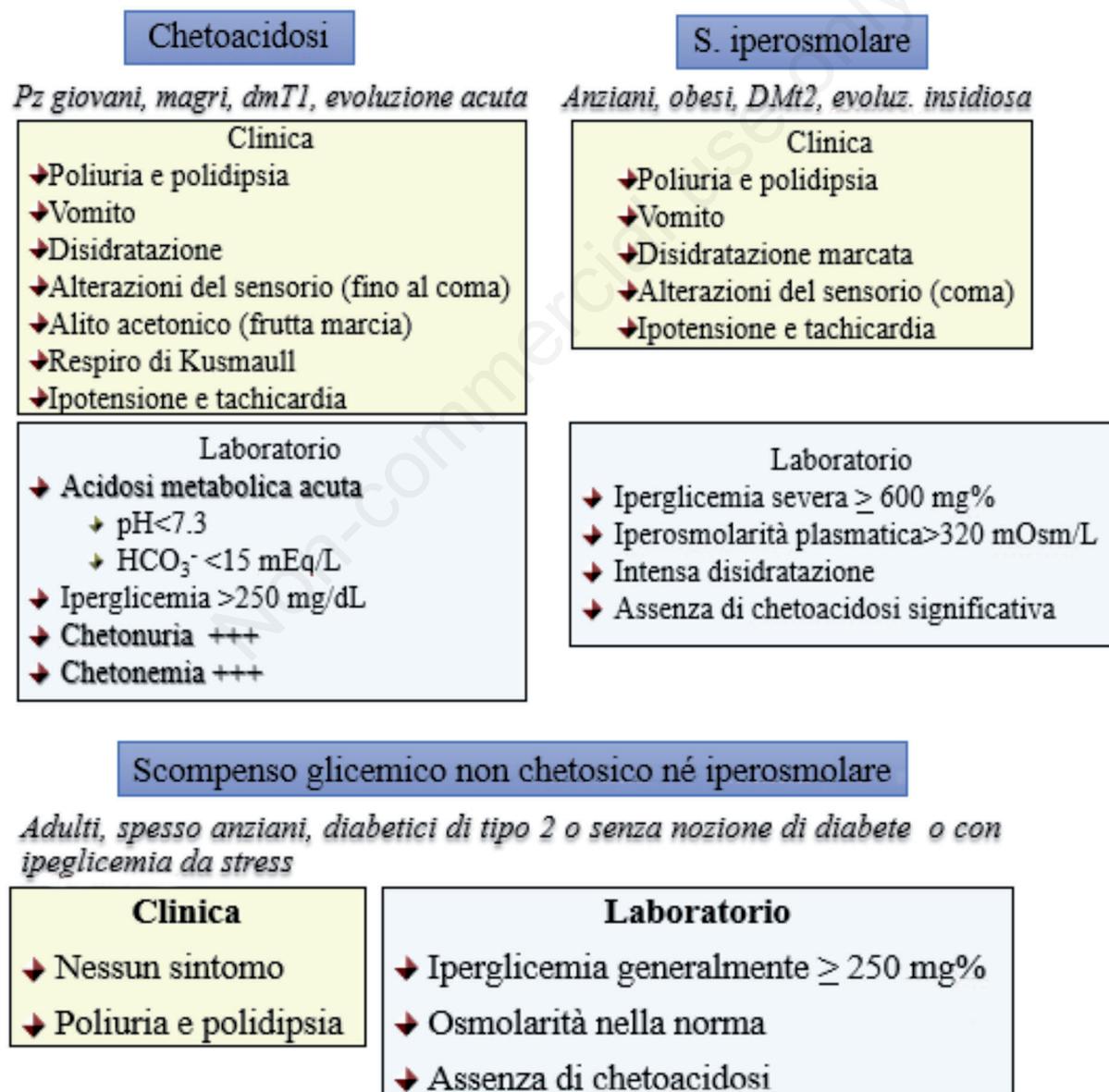


Figura 7. DKA, HHS e scempenso glicemico non chetosico né iperosmolare: diagnostica differenziale.

Cardini per il trattamento dell'iperglicemia nel paziente critico

Gli elementi fondamentali sono tre:³⁴ i) il trattamento della disidratazione; ii) la correzione dello squilibrio elettrolitico (se c'è); iii) la correzione dell'iperglicemia.

Si tenga sempre presente che la sola correzione dello stato di disidratazione può ridurre la glicemia di partenza fino al 20%.³⁴

Contemporaneamente occorre prendersi cura delle eventuali condizioni precipitanti, quali le infezioni e l'insulino-terapia inadeguata nel diabetico trattato ed altre (ictus, abuso di alcool, pancreatiti acute, IM, traumi, farmaci).³⁵

Reidratazione: litri da infondere

Negli ospedali in cui il laboratorio analisi non effettua l'osmolarità plasmatica basterà disporre di tre semplici parametri: peso del paziente, sodio e glicemia per mezzo dei quali è possibile calcolare l'*osmolarità effettiva* (*eOsm*) ed il deficit di acqua corporea. Le formule sono le seguenti:

- *Calcolo della e-Osm (osmolarità effettiva)*

$$Osm\ effettiva = 2Na + Glicemia/18 \text{ (vn } 275\text{-}295 \text{ mOsm/L)}$$

- *Calcolo del deficit idrico*

$$kg \times 0,6 \times \frac{eOsm - 285}{285}$$

Il deficit calcolato lo correggeremo in modo graduale, riducendo l'osmolarità al massimo di 3 mOsm/L/h, dopo la 1^a ora³⁵.

I controlli della kaliemia si effettueranno ogni ora, nelle prime 4 ore ed ogni 2 ore, dalla 5^a ora. Rammentare che la somministrazione di insulina incrementa l'intake di potassio, con rischio di determinare o peggiorare l'ipokaliemia. A causa del potenziale rischio di lesioni endoteliali si raccomanda di non eccedere il dosaggio di 20 mmol di potassio in 500 mL in vena periferica e 30mmol in 500 mL in vena centrale.³⁵

Passaggio da insulina per via venosa ad insulina per via sottocutanea

L'ultimo passaggio, dopo aver raggiunto il target glicemico desiderato, consiste nel calcolare la quantità di Insulina somministrata nelle ultime 24 ore (o nelle ultime 12 ore, moltiplicandola per due), riducendola prudenzialmente del 20-30%: questa dose andrà somministrata secondo la *regola del 50*: 50% sotto forma

di analogo lento e 50% sotto forma di analogo rapido ripartito ai tre pasti: di norma il 30% a colazione ed il resto suddiviso tra pranzo e cena. Per evitare *effetti rebound* è opportuno sospendere l'infusione in corrispondenza dell'analogo lento, continuando per 2 ore dopo la somministrazione di quest'ultimo.^{8,27}

Considerazioni finali

Le alterazioni della glicemia, sia in senso di iperglicemia che di ipoglicemia, rappresentano un problema assistenziale, sia sotto il punto di vista gestionale che di risorse, umane ed economiche. L'impostazione di regimi di trattamento, validati e sicuri, rappresenta il modo più opportuno per poter risolvere l'acuzie e per impostare il trattamento in cronico. La gestione integrata (medico internista, diabetologo, medico d'urgenza, infermiere - dedicato o no) e l'utilizzo di protocolli di terapia assicurano potenzialmente una gestione sicura ed efficace del paziente critico con iperglicemia.

Bibliografia

- Alessandri M., Bartolomei C., Bernardini M., Landini G., Laureano R., Lombardo G., Nozzoli C. Medicina interna e nuova organizzazione ospedaliera: la proposta della FADOI Toscana. *Italian Journal of Medicine* 2007;(1)1:65-69
- Subbe C.P., Kruger M., Gemmel L. 'Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions' *Quarterly Journal of Medicine* 2001; 94: 521-6
- Ray MA. Complexity and nursing science. *Nurs Sci Q* 1998;11(3): 91-3
- Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. TRIALOGUE - La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID), 2012. *Italian Journal of Medicine* (2012) 6, 123—132
- Umpierrez G. et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978, 2002
- Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018, SID-AMD
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008
- Perez A, Ciardullo AV. Gestione dell'iperglicemia in ambiente ospedaliero. Europa Press 2010
- Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-473
- Greci LS et al. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26:1064-68
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; Vol 78 Issue 12:1471-1478
- Bruno A et al. Normal glucose values are associated with

- a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2209-10
13. Clement S et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 553-91
 14. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009;360:1346-1349
 15. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 ADA *Diabetes Care* Volume 40, Supplement 1, January 2017
 16. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2016
 17. Position Statement AMD-SID-SIEDP 2017 www.siditalia.it o www.aemmedi.it
 18. Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
 19. Wiener RS et al. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:933-944
 20. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297
 21. Nozzoli C. La gestione dell'iperglicemia nel paziente critico e instabile. *QUADERNI - Italian Journal of Medicine* 2018; volume 6(2):109-112
 22. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-191
 23. Markovitz LJ et al. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr Pract*: January 2002, Vol. 8, No. 1, pp. 10-18
 24. Davies S. et al. Glycaemic control after myocardial infarction: The DIGAMI protocol *British J of Card Nurs* 2007:Vol 2, n°3
 25. Van den Berghe G et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367
 26. Furnary et al. Portland Protocol for continuous intravenous insulin infusion in postoperative diabetic patients undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-62
 27. Pastorelli R et al. Approprietezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento. *QUADERNI - Italian Journal of Medicine* 2016, vol 4; pp 1-26
 28. Brunner R et al. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 659-64
 29. Fekih Hassen M et al. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy *Diabetes Research and Clinical Practice* 87 (2010) 87-91
 30. Deven J et al. Comparison between arterial and capillary blood glucose monitoring in patients with shock, *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) 241-244
 31. Goldberg PA et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6:339-347
 32. Vriesendorp TM et al. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7: 315-22
 33. Lonjaret L et al. Relative accuracy of arterial and capillary glucose meter measurements in critically ill patients, *Diabetes & Metabolism* 38 (2012) 230-235
 34. Chiasson JL et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003 1;168(7):859-866
 35. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27(suppl 1): s94-s102.

Alterazioni dell'acqua e del sodio nei pazienti critici

Anna Belfiore, Caterina Stasi, Crescenza Appice, Xhuljano Mersini

Clinica Medica A. Murri, Policlinico, Università degli studi di Bari, Italia

Introduzione

L'equilibrio idro-elettrolitico insieme a quello acido-base è cruciale per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo ed è alla base del normale funzionamento cellulare e della perfusione tissutale.

I disordini idro-elettrolitici sono molto comuni nei pazienti critici ospedalizzati e rappresentano una complicanza di diverse patologie. La frequenza e la gravità di tali alterazioni correlano con la gravità del quadro clinico e condizionano spesso la prognosi del paziente. Le forme severe di ipo e ipernatriemia sono associate ad un elevato rischio di morbidità e mortalità, sebbene anche le forme moderate di iponatriemia possono condizionare la prognosi quando sono associate a condizioni quali lo scompenso cardiaco e la cirrosi epatica. In particolare i disordini elettrolitici che si instaurano acutamente si associano a maggiore gravità e richiedono un trattamento di urgenza.

Vengono di seguito discusse le alterazioni elettrolitiche del sodio, i meccanismi fisiopatologici che innescano tali alterazioni e le relative modalità di trattamento. Si ritiene utile far precedere la discussione clinica da un breve cenno introduttivo relativo ai meccanismi dell'omeostasi dell'acqua e del sodio, per facilitare la comprensione dei meccanismi di adattamento che si innescano quando si altera l'equilibrio dinamico che mantiene entro determinati range i valori dei diversi elettroliti.

L'omeostasi dell'acqua e del sodio

Il metabolismo dell'acqua e del sodio sono strettamente correlati e vanno sempre considerati insieme.^{1,2}

Corrispondente: Anna Belfiore, Clinica Medica A. Murri, Policlinico, Università degli studi di Bari, Italia.
E-mail: belfiore.murri@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):70-84

L'acqua è il componente principale dell'organismo costituendo circa il 50-60 % del peso corporeo rispettivamente nelle donne e negli uomini. L'acqua totale corporea è distribuita in due grandi compartimenti funzionali: circa i due terzi nel liquido intracellulare (LIC) e circa un terzo nel liquido extracellulare (LEC). Il compartimento extracellulare è ulteriormente suddiviso in intravascolare (plasma) e spazio interstiziale con un rapporto di 1:3. Lo spostamento di fluidi fra gli spazi intravascolari ed interstiziali si verifica a livello della membrana capillare ed è regolato dalle forze di Starling (forza idrostatica ed oncologica).

La composizione del liquido extracellulare e quella del liquido intracellulare sono notevolmente differenti, poiché le membrane cellulari possiedono un insieme di sistemi di trasporto che permettono il passaggio attivo solo di determinati soluti. I principali soluti del LEC sono il sodio (Na^+) associato al cloro (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-), mentre il potassio (K^+) e gli esteri del fosforo organici (ATP, creatin-fosfato e fosfolipidi) sono i soluti più rappresentati nel LIC. Nonostante le differenze di concentrazione dei vari soluti nei compartimenti intra ed extracellulari, la concentrazione totale dei soluti è ovunque la stessa, grazie agli spostamenti dell'acqua fra i due sistemi. Come conseguenza se, ad esempio, aumenta la concentrazione totale di soluti del compartimento extracellulare, la differenza di pressione oncologica determina uno spostamento di acqua dal compartimento intracellulare sino al ristabilimento di un nuovo equilibrio (causando disidratazione cellulare); viceversa una riduzione della osmolalità plasmatica porta al passaggio di acqua nelle cellule. Questi spostamenti di acqua comportano sofferenza cellulare che si manifesta soprattutto a livello delle cellule nervose e condizionano le principali manifestazioni neurologiche delle ipo e ipersodiemie (Figura 1).

La quota del volume intravascolare che incide sul mantenimento dell'omeostasi è il 'volume efficace del sangue arterioso' o 'volemia efficace', che fa riferimento a quella quota del volume ematico dei grossi vasi intratoracici ed addominali, dove sono localizzati recettori di volume che verificano lo stato di ripienezza dei vasi e regolano il precarico. Il volume del cosiddetto 'terzo spazio' (ascite, edema) non contribuisce alla volemia efficace.

La concentrazione di particelle osmoticamente attive (osmoli) di una soluzione è indicata come 'osmolalità' ed è espressa in milliosmoli per Kg di acqua (mOsmol/Kg). I soluti contenuti nel liquido intra ed extracellulare sono differenti, ma i due compartimenti sono in equilibrio osmotico grazie agli spostamenti dell'acqua attraverso le membrane cellulari (osmolalità LIC = osmolalità LEC). È possibile calcolare l'osmolalità plasmatica considerando i principali soluti extracellulari, ossia il sodio, il glucosio e l'azoto, correlati attraverso la seguente formula:

$$\text{Posm} = 2 (\text{Na}^+) + [\text{Glucosio}/18] + [\text{Azotemia}/2,8]$$

Il glucosio e l'azotemia contribuiscono per meno di 10 mOsmol/kg, pertanto il sodio rappresenta il vero 'scheletro osmotico' dell'organismo, in quanto è in grado di attirare l'acqua e di trattenerla. Nella formula la concentrazione del sodio è moltiplicata per due per-

ché si considerano gli anioni comunemente associati (Cl⁻ o bicarbonato). L'assunzione di acqua, la secrezione di vasopressina a livello della neuroipofisi e il meccanismo di concentrazione renale, contribuiscono a mantenere l'osmolalità del LEC fra 280 e 295 mOsmol/kg.

Poiché in condizioni normali, il contributo del glucosio e dell'urea all'osmolalità plasmatica è minimo, il Na⁺ ne costituisce il principale determinante e pertanto la formula può essere semplificata come segue:

$$\text{Posm} = 2 \text{Na}^+$$

Tale semplificazione va usata con cautela in presenza di soluti, osmoticamente attivi o non, nello spazio extracellulare, come nel caso dell'iperglicemia o dell'iperazotemia. Nello scompenso glicemico ad esempio, l'elevata glicemia determina un aumento dell'osmolalità plasmatica e richiamo di acqua dalle

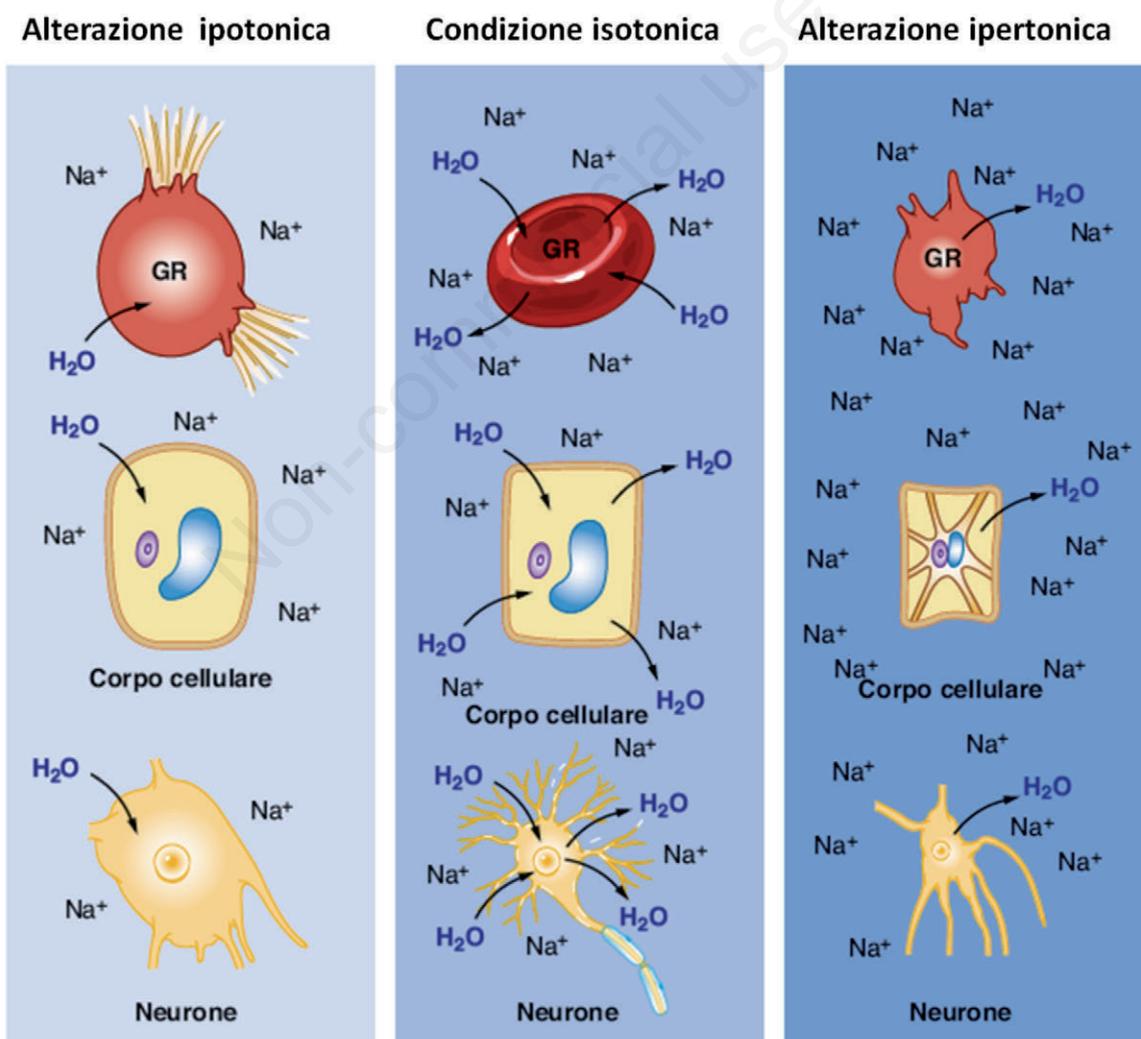


Figura 1. Alterazioni di diversi tipi cellulari come conseguenza delle modificazioni dell'osmolalità del compartimento extracellulare.

cellule; come risultato si ha una iposodiemia per diluizione.

Il parametro «calcolato» stima l'osmolalità, ma non coincide con il valore reale, in quanto non considera le eventuali sostanze presenti in soluzione (oltre a Na, Glu, Urea). Il 'gap osmolale' è la differenza fra osmolalità misurata e quella calcolata (se >12 significa che in circolo sono presenti sostanze non considerate nella formula: es. mannitolo, glicerolo, alcool, glicole etilenico a scopo suicida, così come acido lattico ed eccesso di cloruri o bicarbonato).

In condizioni normali le concentrazioni della sodiemia sono nel range di 135-145 mEq/L, nonostante la variabilità di assunzione di acqua e sale. Poiché il sodio è confinato al compartimento extracellulare, il contenuto totale di sodio dell'organismo riflette il volume del compartimento extracellulare. È importante sottolineare la differenza fra quota totale di sodio presente nell'organismo e la sodiemia, che esprime la concentrazione del sodio, ossia il suo rapporto rispetto all'acqua. Questo concetto è utile quando si valuta una condizione di iposodiemia, che può essere dovuta ad effettiva riduzione del sodio o ad una sua diluizione per iperidratazione. Ne deriva un comportamento terapeutico completamente differente: nel primo caso si

deve reintegrare il sodio, nel secondo caso si deve sottrarre acqua.

La regolazione della sodiemia e quella dei volumi circolanti seguono vie fisiopatologiche diverse. Il mantenimento di valori normali di sodio è controllato essenzialmente dalla secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH) o vasopressina, che regola la velocità con cui i reni eliminano l'acqua libera. La pressione osmotica plasmatica, e quindi gli ioni sodio, è il principale fattore in grado di stimolare la sintesi di vasopressina. Al disopra del valore soglia di 280-290 mOsmol/kg è stimolata la sintesi della vasopressina da parte dei nuclei dell'ipotalamo antero-laterale e la secrezione dello stesso ormone dall'ipofisi posteriore. L'azione della vasopressina si esplica a livello dei recettori V2 dei tubuli distali e del collettore del nefrone; il legame con i recettori innesca una serie di reazioni che portano alla formazione di canali per l'acqua (acquaporina-2) e rendono possibile il riassorbimento passivo dell'acqua secondo un gradiente osmotico determinato dalla midollare ipertonica (Figura 2).

La sintesi di vasopressina può essere stimolata anche da fattori non osmotici, quali la riduzione del volume effettivo circolante, il dolore, la nausea, lo stress e numerosi farmaci.

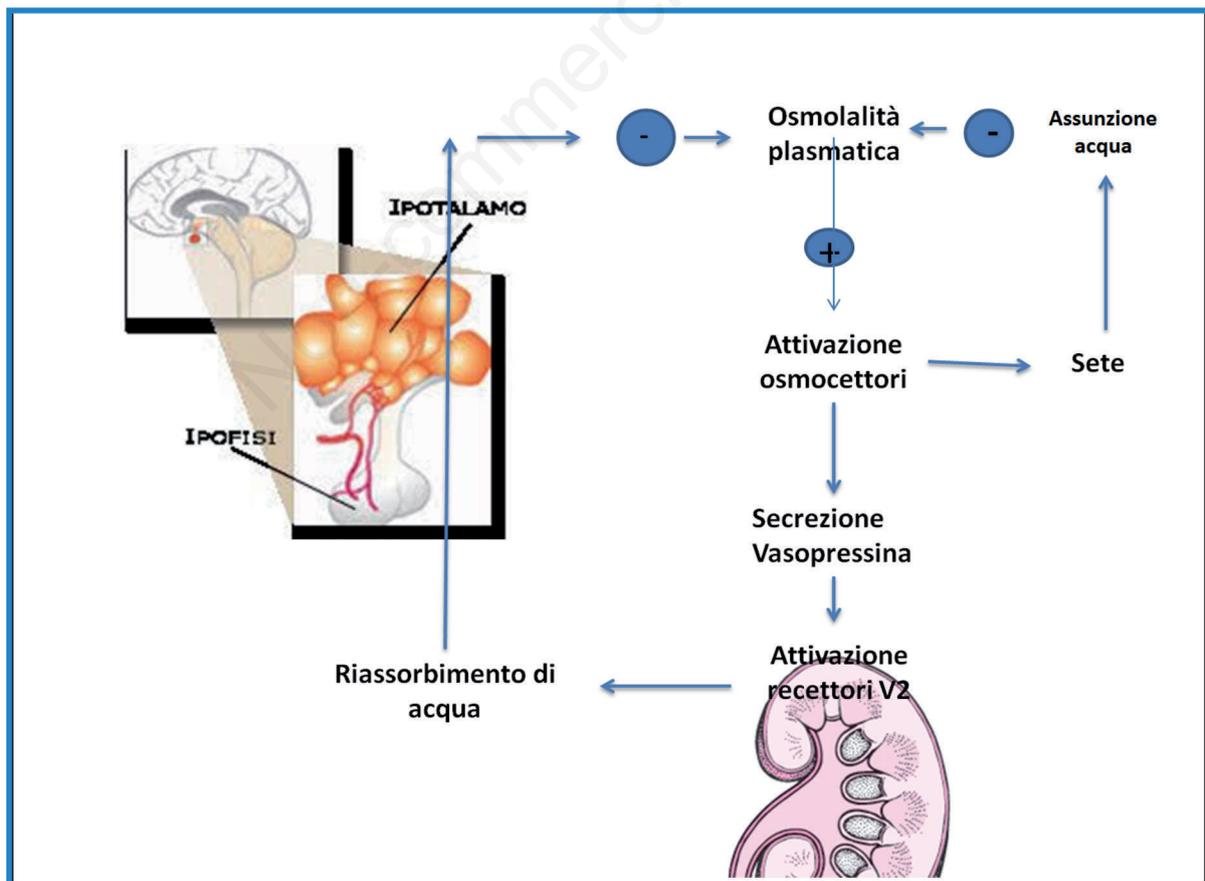


Figura 2. Regolazione della osmolalità plasmatica.

La regolazione dei volumi circolanti è influenzata da diversi fattori: sistema renina-angiotensina, sistema dei peptidi natriuretici, sistema nervoso simpatico. Una riduzione del volume circolante innesca una risposta da parte dei barocettori del seno carotideo e dell'arco aortico che attiva il sistema renina-angiotensina e il sistema nervoso simpatico, con l'effetto finale di mantenere un'adeguata pressione arteriosa media. A livello renale vengono attivati meccanismi (aldosterone e vasopressina) che favoriscono il riassorbimento di sodio.

Condizioni cliniche ad alto rischio di disordini idro-elettrolitici

Molteplici condizioni cliniche, in fase acuta, si associano ad alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico e spesso tali alterazioni possono influenzare direttamente la prognosi del paziente, indipendentemente dalla condizione di base. Condizioni critiche, quali il trauma, la sepsi, le ustioni estese, lo scompenso cardiaco in fase di riacutizzazione, l'ascite, il danno cerebrale, l'addome acuto, patologie renali, sono complicate da disordini idro-elettrolitici. Molte di queste patologie fanno riferimento ai reparti di medicina interna e richiedono un trattamento tempestivo ed adeguato. In molti casi, infatti, la causa dello squilibrio idro-elettrolitico è da ricondurre ad una inappropriata somministrazione di fluidi ed elettroliti.

Una serie di evidenze suggerisce di evitare l'ingongra somministrazione di fluidi nei pazienti critici, poiché si può indurre espansione dei volumi e sovraccarico di liquidi nel terzo spazio. E' opportuno ricordare che quando si effettua una fluido-terapia è fondamentale effettuare il bilancio giornaliero dei liquidi somministrati e delle perdite, nonché valutare costantemente gli elettroliti e i segni vitali (PA, saturazione periferica, frequenza cardiaca), che sono indicatori dello stato del volume del paziente.³

Iponatriemia

L'iponatriemia, definita come una concentrazione sierica di sodio <135 mEq/L,⁴ è il disturbo elettrolitico di più frequente riscontro nei pazienti ospedalizzati e si associa ad un ampio spettro di sintomi, che vanno da forme asintomatiche sino a forme a rischio per la vita.⁵ Spesso il disturbo si sviluppa nel corso della degenza ospedaliera, come risultato di diversi fattori: ingongra somministrazione di soluzioni ipotoniche, uso di farmaci che stimolano il rilascio dell'ormone vasopressina, aggravamento di condizioni cliniche pre-esistenti.⁶ Diversi studi hanno evidenziato un aumento della mortalità in pazienti con iponatriemia severa o associata a patologie, quali lo scompenso cardiaco e la cirrosi epatica.^{7,8}

Fisiopatologia

L'iponatriemia può essere ricondotta a due cause: i) perdita di sodio; ii) ritenzione di acqua (iponatriemia da diluizione). Quest'ultimo è il meccanismo più frequente come sottolineato dalle Linee Guida Europee,⁴ che definiscono l'iponatriemia '*primitivamente un disordine del bilancio idrico, con un relativo eccesso dell'acqua corporea rispetto al contenuto del sodio-potassio totale*'. Tale situazione si verifica in associazione con l'attivazione della vasopressina o ormone antidiuretico (ADH), che favorisce il riassorbimento di acqua a livello dei dotti collettori. La secrezione di vasopressina può essere indotta da stimoli fisiologici (l'iperosmolarità e la riduzione del volume circolante effettivo) e da molteplici meccanismi patologici (secrezione '*inappropriata*') che sono determinanti per la patogenesi dell'iponatriemia. In rari casi il disturbo elettrolitico si manifesta senza la mediazione della vasopressina, come ad es. nell'insufficienza renale cronica, nella polidipsia psicogena, nell'insufficienza surrenalica o nella '*cerebral salt wasting*' (CSW) o sindrome da perdita renale di sali di origine cerebrale. Quest'ultima è una condizione che si manifesta a distanza da qualche giorno da un evento cerebrale (encefaliti, accessi, ictus, ematomi) o da una procedura neurochirurgica, ed è caratterizzata da iponatriemia, ipo-osmolalità plasmatica, urine concentrate, aumentata escrezione urinaria di sodio (>40 mmol/L) e deplezione del volume extracellulare.

In molte situazioni patologiche l'iponatriemia si associa ad ipokaliemia; in realtà la deplezione dei depositi intracellulari di potassio determina lo spostamento di sodio dal compartimento extracellulare a quello intracellulare, generando iponatriemia.

Le linee guida⁴ classificano l'iponatriemia sulla base di diversi parametri: valori della sodiemia, tempo di sviluppo, sintomi, valori della osmolalità sierica e stato del circolo. La valutazione complessiva di questi parametri può indirizzare il clinico verso un trattamento appropriato del disordine elettrolitico. La distinzione in iponatriemia lieve, moderata (125-129 mmol/L) e severa è basata sui valori della sodiemia. Valori <125 mmol/L identificano le forme severe, spesso associate a disturbi neurologici, per le quali è necessario un intervento di urgenza. Si deve comunque precisare che non sempre vi è una stretta relazione fra valori di laboratorio e sintomatologia, specie quando si tratta di iponatriemia cronica.

Sulla base del tempo di insorgenza, la letteratura distingue le forme acute, con esordio dello squilibrio entro 48 ore, e le forme croniche. Spesso non è possibile definire il tempo di sviluppo dell'iponatriemia, in tal caso si considera il disturbo nell'ambito delle forme croniche. Il limite delle 48 ore, selezionato per definire l'insorgenza acuta della disionia, deriva dal-

l'osservazione dello sviluppo dell'edema cerebrale da rigonfiamento cellulare, che si manifesta più frequentemente quando l'iponatriemia si manifesta in meno di 48 ore.^{4,9} In tale intervallo di tempo le cellule nervose possono adattarsi all'ambiente ipotonico (iponatriemia ipo-osmolare) attraverso due meccanismi: perdita di elettroliti (Na^+ , K^+ , Cl^-) entro poche ore dall'evento acuto; espulsione di osmoli organici (glutamina, tiamina, inositolo) dopo 24-48 ore; entrambi i due processi sono accompagnati dalla perdita di acqua e riduzione del volume cellulare (Figura 3).

Questi meccanismi di adattamento spiegano perché una correzione rapida dell'iponatriemia può indurre una grave complicanza, la *'sindrome osmotica demielinizzante'*, probabilmente dovuta a disidratazione osmotica delle cellule nervose, nella fase di adattamento lento.

La valutazione dello stato del volume extracellulare permette di differenziare le iponatriemie in ipovolemiche, euvolemiche ed ipervolemiche (Tabella 1).

La clinica non è sempre sufficiente a definire l'entità della volemia, in ogni caso vanno sempre considerati: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, turgore cutaneo,

stato dei bulbi oculari, distensione delle giugulari. Le forme ipovolemiche possono essere identificate attraverso i parametri clinici ed anamnestici (diarrea, vomito, uso eccessivo di diuretici). La perdita di liquidi ed elettroliti e la conseguente riduzione del volume extracellulare determina: secrezione di vasopressina con incremento del riassorbimento renale di acqua ed attivazione del sistema renina-angiotensina con ritenzione renale di Na. Elemento diagnostico in queste condizioni sarà pertanto una riduzione della sodiuria (<30 mmol/L). Le forme euvolemiche sono generalmente associate ad un eccessivo rilascio di vasopressina (ADH) o ad una eccessiva sensibilità del tubulo renale all'azione dell'ormone, entrambi i meccanismi non correlati alla tonicità del liquido extracellulare. Tale condizione è nota come *'sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)'* ed è da ricondurre a molteplici cause, come indicato in Tabella 2.

In particolare si consiglia effettuare una dettagliata anamnesi farmacologica, poiché numerosi farmaci possono aumentare il rischio di rilascio di vasopressina o potenziarne l'attività a livello renale (Tabella 3).

Le forme di iponatriemia ipervolemica sono asso-

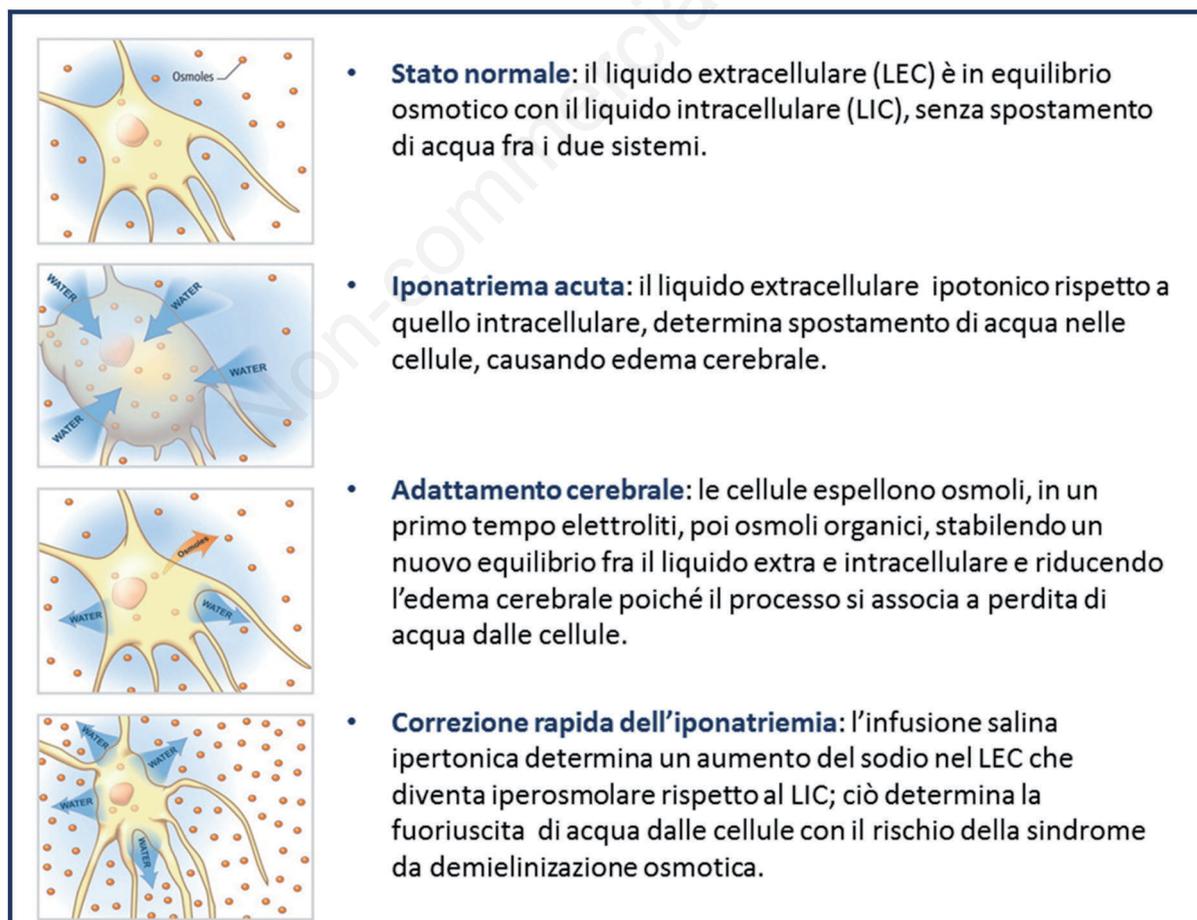


Figura 3. Meccanismi di adattamento cerebrale all'iponatriemia e danni da correzione rapida dello squilibrio elettrolitico.

Tabella 1. Cause di iponatremie.

Cause di iponatremie		
Ipovolemia	Ipervolemia	Euvolemia
<ul style="list-style-type: none"> • Perdita renale Diuretici Nefropatia Na⁺ disperdente Diuresi osmotica • Iposurrenalismo primitivo • Bicarbonaturia • Ketonuria • Cerebral salt wasting (CSW) • Perdita extrarenale Gastrointestinale Cutanea (iperidrosi) Emorragia • Sequestro nel III spazio (ostruzione intestinale, ustioni, pancreatite, peritonite, trauma muscolare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Scompenso cardiaco • Cirrosi epatica • Sindrome nefrosica • Insufficienza renale • Gravidanza 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazidici • Ipotiroidismo • Iposurrenalismo secondario • Sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) • Ridotto apporto alimentare ed escrezione urinaria di soluti Bevitori di birra Dieta ipoproteica • Eccessivo apporto idrico Irriganti salt free Polidipsia primaria

Tabella 2. Cause di sindrome da inappropriata ADH.

Cause di «Sindrome da inappropriata secrezione di ADH»
Neoplasie Maligne
Polmonari, Gastrointestinali, Genitourinarie
Linfomi, Sarcomi
Broncopneumopatie
Polmoniti, ascessi, aspergillosi
Asma, Fibrosi cistica
Insufficienza respiratoria associata a ventilazione a pressione positiva
Patologie neurologiche
Encefaliti, meningiti, ascessi cerebrali, infezioni da HIV
Ematomi, ictus, tumori cerebrali
Sclerosi multipla
Psicosi acuta, astinenza da alcol
Farmaci
Altre cause
Post-interventi chirurgici
Dolore, nausea, vomito, stress
Forme ereditarie
Mutazione con aumento di funzione del recettore V2 della vasopressina

ciate alla presenza di edema, come ad esempio in corso di scompenso cardiaco, insufficienza epatica ed ascite, sindrome nefrosica. Meccanismo comune in queste patologie è la riduzione del volume circolante effettivo con attivazione del sistema vasopressina. L'entità dell'iponatriemia correla con la gravità della malattia sottostante e rappresenta un fattore prognostico negativo.

La diagnosi di iponatriemia va sempre effettuata in associazione al valore della osmolalità sierica. Le linee guida europee⁴ insistono su questo parametro che viene considerato come primo step dell'albero decisionale per la diagnosi e il trattamento delle iponatriemie. L'iponatriemia associata ad osmolalità misurata <275 mOsmol/kg, riflette la vera iponatriemia ipotonica. Tale condizione si verifica in caso di perdite gastrointestinali di sodio (diarrea, vomito) o a perdite renali (eccessivo uso di diuretici, in particolare tiazidici). Può anche manifestarsi in caso di patologie renali, quali la nefropatia da analgesici o le tubulopatie da chemioterapia. Cause più rare di iponatriemia ipotonica sono l'insufficienza surrenalica e la sindrome da perdita renale di sali. Si devono, inoltre, considerare diverse patologie acute, quali: pancreatite, occlusione intestinale, sepsi, trauma muscolare, che si associano a riduzione del volume ef-

fettivo circolante ed attivazione della vasopressina con induzione di iponatriemia. In queste condizioni l'infusione di soluzioni ipotoniche (glucosata) può peggiorare l'iponatriemia.

Il riscontro di iponatriemia associato a valori dell'osmolalità sierica normali o aumentati, deve far porre il sospetto della presenza di elevati livelli di altri osmoliti, che possono dare falsi valori della sodiemia. In particolare ciò si verifica in presenza di iperglicemia o iperazotemia. Nelle situazioni da iponatriemia associata ad iperglicemia è opportuno correggere la sodiemia aggiungendo 2,4 mmol/L per ogni incremento della glicemia di 100 mg/dL al disopra di una concentrazione standard di 100 mg/dL, secondo la formula:

$$\text{Na corretto} = \text{Na (misurato)} + 2,4 \times \frac{\text{glicemia (mg/dL)} - 100 \text{ (mg/dL)}}{100 \text{ (mg/dL)}}$$

La presenza in circolo di osmoli efficaci (glucosio o più raramente il mannitolo), cioè capaci di creare un gradiente osmotico attraverso la membrana cellulare e far spostare acqua dall'ambiente intra a quello extracellulare, o di osmoliti inefficaci (urea), può dare esito ad un quadro di iponatriemia isotonica o ipertonica in rapporto alla concentrazione degli osmoli patologici.

Tabella 3. Farmaci che stimolano il rischio o potenziano l'azione della vasopressina.

Farmaci che stimolano il rilascio o potenziano l'azione della vasopressina

Antidepressivi

Triciclici, inibitori del reuptake della serotonina, inibitori delle monoaminossidasi

Antipsicotici

Fenotiazine, butirrofenoni

Antiepilettici

Carbamazepina, valproato di sodio, lamotrigina

Farmaci antineoplastici

Composti del platino (cisplatino), vincristina, ciclofosfamide, metotrexato, melfalan

Miscellanea

Oppiacei, FANS, amiodarone, Inibitori di pompa protonica, interferone

Approccio diagnostico alle iponatriemie

L'iponatriemia rappresenta sempre una complicità di una specifica patologia, che va identificata per il trattamento appropriato dello squilibrio elettrolitico. La clinica, l'anamnesi puntuale (comprensiva anche della terapia farmacologica in corso) e l'analisi di specifici esami di laboratorio, permettono di identificare le varie forme di iponatriemie e le patologie associate. In alcuni casi comunque la diagnosi non è semplice e l'iponatriemia può essere multifattoriale.

I segni clinici dell'iponatriemia sono da attribuire al danno cerebrale e correlano con la gravità del deficit elettrolitico e con la rapidità del tempo di insorgenza. Si manifestano in genere per valori di natriemia <125 mmol/L e sono caratterizzati da cefalea, disturbi dell'attenzione, malessere generalizzato, stato di ottundimento sino al coma e alle convulsioni. Le forme lievi non sono esenti da problemi clinici, soprattutto nei pazienti anziani, nei quali possono contribuire al rischio di cadute e di fratture.¹⁰

Esami di laboratorio indispensabili per l'inquadramento diagnostico sono: l'osmolalità plasmatica ed urinaria (da effettuarsi a non più di 12 ore di distanza l'una dall'altra) e la sodiuria. È utile anche la valutazione della potassiemia e della potassiuria. L'osmolalità plasmatica è determinata essenzialmente dalla concentrazione del sodio, per cui nei casi di vera iponatriemia si avrà anche ipo-osmolalità plasmatica. La risposta renale all'ipo-osmolalità è l'escrezione di urine diluite con bassi valori di osmolalità urinaria (<100 mOsmol/kg), e basso peso specifico (<1003),

come si verifica nei pazienti con polidipsia primitiva. Il riscontro di urine non diluite può essere indicativo di un'attivazione della vasopressina. Il valore dell'osmolalità urinaria, indicativa dei soluti diluiti nelle urine, può essere misurato o calcolato attraverso le formule indicate in Tabella 4.

Le linee guida europee⁴ consigliano di seguire un particolare diagramma di flusso, che ha come primo step l'esclusione delle forme di iponatriemia non ipotonica, in particolare le forme associate ad iperglicemia (Figura 4). Se si conferma una iponatriemia ipotonica ad insorgenza acuta e sintomatica è opportuno iniziare subito il trattamento sostitutivo indipendentemente dalla causa.

Se il quadro rientra nelle forme croniche, la diagnosi può essere completata dalla osmolalità urinaria e dalla sodiuria, che dovrebbero essere misurate sullo stesso campione urinario. Una osmolalità urinaria <100 mOsmol/kg (urine diluite) su uno campione spot di urine, fa considerare l'assunzione di grandi quantità di acqua o di birra. In entrambi i casi l'anamnesi ha comunque un ruolo decisivo nella diagnosi. In caso di osmolalità urinaria >100 mOsmol/kg, altri suggerimenti verranno forniti dalla sodiuria misurata su un campione spot di urine prelevato simultaneamente ad un campione ematico. Le linee guida⁴ suggeriscono un valore indicativo di 30 mmol/L per discriminare le forme ipovolemiche dalle forme normo e ipervolemiche, come evidenziato da diversi studi.¹¹ Un valore di sodiuria <30 mmol/L suggerisce una riduzione del volume circolante, quale può verificarsi in caso di diarrea e vomito o in corso di patologie acute con accumulo di liquidi nel terzo spazio; in caso di espansione del

Tabella 4. Calcolo dell'osmolalità urinaria.

- $\text{OsmU} = 1.86 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucosio} + \text{urea} + 9$

- $\text{OsmU} = \text{densità urinaria} - 1000 \times 35$

(1000 è l'osmolalità dell'acqua; 35 è un valore osmolale renale costante)

L'osmolalità urinaria può variare fra 50 e 1200 mOsmol/kg.

Normalmente devono essere eliminati circa 600 mOsmol/die; poichè la massima osmolalità urinaria è di circa 1200 mOsmol/kg, è necessario un volume urinario minimo di 500 ml/die per mantenere il bilancio dei soluti.

Un'osmolalità sierica di 285 mOsmol/Kg solitamente si associa ad urine con peso specifico di 1.010.

liquido extracellulare considerare come cause possibili lo scompenso cardiaco, la cirrosi epatica e la sindrome nefrosica, in rapporto alla clinica del paziente. In presenza di iponatriemia ipotonica e sodiuria >30 mmol/L

si deve innanzitutto considerare l'uso di diuretici, ed in particolare dei tiazidici, causa frequente di iponatriemia. Anche la presenza di una nefropatia può indurre iponatriemia da perdita di sodio.

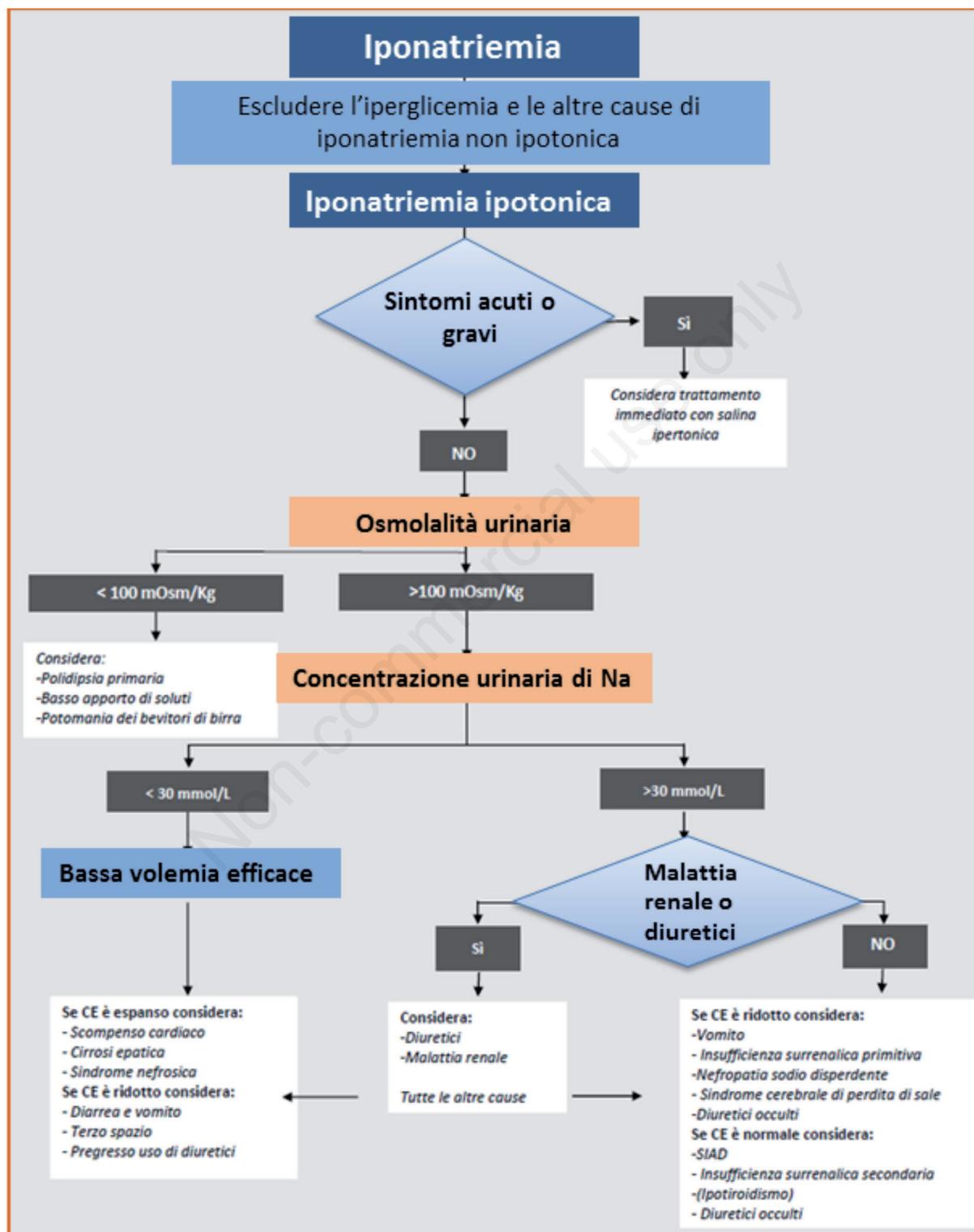


Figura 4. Algoritmo per la diagnosi di iponatriemia. (Da Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S. et al. *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia European Journal of Endocrinology*, 2014).

Se la clinica non depone per un incremento del volume extracellulare considerare la possibilità della SIADH. In Tabella 5 sono riportati i criteri diagnostici.¹² Infine considerare anche la possibilità di una insufficienza surrenalica primitiva o secondaria.

Terapia dell'iponatriemia

Elemento cruciale della terapia è il trattamento dell'ipovolemia e del deficit elettrolitico nella fase acuta. L'identificazione del meccanismo sottostante l'iponatriemia permetterà di avviare il trattamento specifico.

L'iponatriemia ipovolemica con severi sintomi neurologici costituisce una emergenza medica e richiede un trattamento di urgenza. Le linee guida⁴ fanno riferimento alla prima ora di intervento per sottolineare la gravità della situazione, che è correlata all'edema cerebrale causato da una rapida caduta dell'osmolalità o dal rapido peggioramento di una pre-esistente iponatriemia.

Si raccomanda di infondere soluzione salina ipertonica al 3% in piccoli boli (150 mL in 20 min o una quota che corrisponda a 2 mL/kg), da ripetere dopo aver controllato la sodiemia. L'obiettivo è un incremento di circa 5 mmol/L della natriemia nelle prime ore di trattamento. Successivamente si procede con soluzione salina isotonica 0,9%. Nelle prime 24 ore non si dovrebbe superare un aumento della sodiemia di 10 mmol/L e nelle prime 48 ore di 18 mmol/L.⁴ Alcuni autori sono più cauti nella correzione del deficit elettrolitico; Adrogue e Madias¹³ consigliano di non superare un incremento di 6-8 mmol/L nelle prime 24 ore, per evitare il rischio da ipercorrezione e la temibile conseguenza rappresentata dalla demielinizzazione osmotica. Il rischio di questa rara ma grave complicanza è maggiore in presenza di storia di abuso d'al-

col, epatopatia, uso di tiazidici o antidepressivi. Si manifesta con paralisi flaccida, disartria e disfagia e viene diagnosticata con indagini neuroradiologiche.

La quantità di sodio da infondere e la velocità di infusione possono essere monitorati attraverso la formula suggerita da Adrogue e Madias:¹⁴

$$\begin{aligned} \text{Variazioni della natriemia} = \\ ([\text{Na}^+] \text{ infuso} - [\text{Na}^+] \text{ siero}) \\ \text{Acqua corporea totale} + 1 \end{aligned}$$

Per applicare tale formula occorre ricordare che 1 litro di soluzione fisiologica 0,9% contiene 154 mmol di sodio, mentre 1 litro di soluzione ipertonica contiene 513 mmol di sodio.

L'acqua corporea totale è calcolata come percentuale del peso corporeo, in base al sesso ed all'età secondo le seguenti indicazioni:

Maschi <65 anni (60% del peso corporeo);
Maschi ≥65 anni (50% del peso corporeo);
Femmine <65 anni (50% del peso corporeo);
Femmine ≥65 anni (45% del peso corporeo).

Nella formula di Adrogue-Madias all'acqua corporea totale va aggiunto 1, che corrisponde alla quantità di acqua (1 litro) somministrata con la flebo di soluzione NaCl.

Dall'applicazione della formula si ottiene il valore dell'aumento della sodiemia per effetto dell'infusione di 1 litro della soluzione contenente il sodio infuso (513 mmol per la soluzione NaCl 3%, 154 mmol per la soluzione NaCl 0,9%).

Ad esempio se abbiamo un paziente maschio di 70 anni di 70 Kg di peso corporeo con una sodiemia di 120 mmol/L, al quale ci apprestiamo a somministrare 1 litro di soluzione ipertonica NaCl 3%, applicando la formula di Adrogue-Madias avremo:

Tabella 5. Criteri diagnostici essenziali per la diagnosi di SIADH.

Criteri diagnostici essenziali per la diagnosi di SIADH

Osmolalità sierica efficace < 275 mOsmol/Kg

Osmolalità urinaria > 100 mOsmol/Kg in presenza di ridotta osmolalità plasmatica

Euvolemia clinica

Sodiuria > 30 mmol/l con normale apporto dietetico di sodio e acqua

Assenza di insufficienza surrenalica, tiroidea, pituitaria o renale

Assenza di uso recente di diuretici

$$\frac{513 \text{ (sodio infuso)} - 120 \text{ (sodiemia)}}{45+1 \text{ (acqua corporea + 1)}} = 8,5 \text{ mmol/L (aumento della sodiemia dopo l'infusione)}$$

A questo punto bisogna decidere a quale velocità vogliamo correggere la sodiemia: nell'iponatriemia cronica (che dura da più di 48 ore) oppure in quelle di cui non conosciamo la durata, è opportuno non superare la velocità di correzione di 0,4-0,5 mmol/L all'ora.

Dividendo l'aumento previsto della sodiemia (derivante dalla formula) per la velocità con cui vogliamo effettuare la variazione, si ottiene il numero di ore di durata dell'infusione:

$$8,5:0,4 = 21 \text{ ore (durata dell'infusione di 1 L)}$$

Per calcolare la velocità di infusione in mL/h, da inserire nella pompa di infusione, si dovrà effettuare un semplice calcolo:

$$1000 \text{ mL} : 21 \text{ ore} = 48 \text{ mL/h}$$

La formula indicata non considera le perdite renali, per cui la stima della natriemia risulta inferiore a quanto si verifica realmente.

In molti reparti non è disponibile la soluzione ipertonica al 3% e si rende necessario una preparazione estemporanea della stessa; a tal fine sostituire 100 cc di una soluzione fisiologica da 500 cc allo 0,9%, con 10 fiale NaCl 11,7% (1 fL=10 mL=20 mmol di Na). Si ottiene una soluzione con una concentrazione di sodio pari a 523 mmol/L, molto simile alla soluzione ipertonica al 3% (513 mmol/L).

Durante il periodo di correzione è opportuno monitorare la natriemia, almeno una volta al giorno, sino a quando la concentrazione sierica di sodio si sia stabilizzata.

Se è presente un deficit di potassio si deve provvedere alla opportuna correzione della ipokaliemia, che potrà favorire l'incremento della concentrazione sierica di sodio. In tal caso considerare la formula indicata:¹⁴

$$\frac{\text{Variazione di [Na+]} \text{ siero} = ([\text{Na+}] \text{ infuso} + [\text{K+}] \text{ infuso}) - [\text{Na+}] \text{ siero}}{\text{Acqua corporea totale} + 1}$$

La gestione del paziente con iponatriemia cronica ed asintomatica deve mirare innanzitutto alla identificazione dei fattori causali. Pertanto si provvederà a sospendere l'infusione di soluzioni ipotoniche, l'uso di diuretici tiazidici o di farmaci che possono determinare una stimolazione inappropriata della vasopressina. In caso di iponatriemia moderata è utile l'infusione di soluzioni saline con l'obiettivo di un incremento della concentrazione sierica di sodio infe-

riore a 10 mmol/L nelle prime 24 ore. In caso di SIADH si raccomanda la restrizione idrica (circa 800 cc al giorno) e un buon apporto di soluti (proteine e sodio) per aumentare la clearance dell'acqua. Al momento non è raccomandato l'uso dei vaptani (antagonisti del recettore V2 della vasopressina) per il trattamento dell'iponatriemia cronica in pazienti con SIADH.

L'iponatriemia associata agli stati edematosi va trattata con restrizione idrica, uso di diuretici dell'ansa e correzione dell'ipopotassiemia.

Ipernatriemia

Si definisce ipernatriemia una concentrazione plasmatica di sodio >145 mmol/L;^{1,2} l'alterazione elettrolitica può essere dovuta alla perdita di acqua o di liquidi ipotonici o ad un aumento del sodio totale dell'organismo; in entrambe le condizioni si avrà iperosmolalità. I sintomi sono usualmente presenti solo nelle forme ad insorgenza acuta e per concentrazioni di sodio plasmatico >158-160 mmol/L. In condizioni normali il senso della sete rappresenta il maggior meccanismo di difesa contro lo sviluppo di ipernatriemia, pertanto tale situazione si verifica più frequentemente in pazienti anziani, istituzionalizzati, e con alterato stato mentale, in cui il senso della sete è assente o alterato, o in pazienti con ridotta autonomia che non possono bere autonomamente. Fra i pazienti ospedalizzati, il disturbo si manifesta più frequentemente nelle unità di terapia intensiva, ed è spesso associato all'infusione di liquidi che possono essere ipertonici rispetto ai liquidi persi dal paziente o possono contenere potassio per la correzione dell'ipopotassiemia. Tali situazioni spesso si associano all'uso di diuretici dell'ansa con risultato finale di ipernatriemia.¹⁴ Una causa comune di ipersodiemia nei reparti di terapia intensiva è la somministrazione di soluzioni bicarbonato di sodio e di antibiotici che contengono elevate quantità di sodio (fosfomicina, ticarcillina). L'alterazione elettrolitica ha un notevole impatto sulla prognosi del paziente ed aumenta il rischio di mortalità, che secondo alcune osservazioni può manifestarsi nel 30-48% dei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva, per valori di natriemia >150 mmol/L.^{15,16} La Tabella 6 riporta le più comuni cause di ipernatriemia.

Le forme di ipernatriemia da perdita di acqua o liquidi ipotonici possono essere causate da meccanismi renali o extrarenali. La perdita renale è la causa più comune di ipernatriemia ed è dovuta in molti casi a diuresi osmotica (iperglicemia con glicosuria nel diabete mellito), o indotta da diuretici. L'ipernatriemia da perdita urinaria non osmotica di acqua è riconducibile a diabete insipido. La Tabella 7 riporta il contenuto di sodio nelle comuni soluzioni per infusione endovenosa e negli antimicrobici.

Fisiopatologia e clinica dell'ipernatriemia

I sintomi dell'ipernatriemia sono dovuti alla disidratazione delle cellule nervose, come conseguenza dell'iperosmolalità. Elevati valori della sodiemia possono compromettere lo stato di vigilanza con accentuazione dei sintomi neurologici per valori crescenti dell'elettrolita; se il disturbo non viene corretto possono comparire sonnolenza, irritabilità, fascicolazioni, coma e convul-

sioni. La disidratazione cerebrale estrema può causare emorragia subaracnoidea o intracranica. Nei pazienti con diarrea o diuresi osmotica si associano i segni di deplezione del volume (tachicardia, ipotensione ortostatica). Il valore soglia che si associa a compromissione dello stato di vigilanza si ha per valori di osmolalità plasmatica ≥ 350 mOsmol/kg. Il danno innescato dall'ipersodiemia è tanto più grave quanto più rapidamente si instaura l'alterazione elettrolitica e, nelle

Tabella 6. Cause di ipernatriemia.

Cause di ipernatriemia	
Perdita di acqua/mancato introito (sodio totale normale – acqua totale ↓)	
Ipodipsia	
Perspiratio insensibilis (febbre, esposizione a calore, ustioni, ventilazione)	
Diabete insipido ipotalamico o nefrogenico	
Perdita di fluidi ipotonici (sodio totale ↓ - acqua totale ↓↓)	
Perdite gastrointestinali (diarrea osmotica, gastroenteriti virali)	
Perdite renali (diuresi osmotica da glicosuria o indotta da farmaci, nefropatie)	
Aumento primitivo del sodio	
Infusioni ipertoniche di NaCl o NaHCO ₃	
Preparazioni ipertoniche per alimentazione parenterale	
Aumentato apporto di Na senza adeguato introito di acqua	

Tabella 7. Contenuto di sodio delle più comuni soluzioni per infusione endovenosa e di alcuni antimicrobici.

Soluzione	Sodio (gr/l)	mmol/l
Soluzione isotonica 0,9%	3,5	154
Ringer lattato	3	130
Bicarbonato di sodio 8,4%	23	1000
Iperonica 3%	11,8	513
Antibiotici ev	Grammi (per g)	Mmol (per g)
Fosfomicina	0,33	14,5
Ticarcillina	0,12	5
Ampicillina	0,07	3
Ciprofloxacina	1,8	78
Fluconazolo	1,7	75

forme acute, i sintomi possono comparire già con valori di osmolalità $>320-330$ mOsmol/kg. I sintomi possono essere più sfumati nelle forme croniche. Come per le forme di iponatremia, il cervello mette in atto meccanismi di 'adattamento osmotico' che comportano entro poche ore ritenzione di elettroliti (Na^+ , K^+ ed acqua), ed entro 24-48 ore, produzione intracellulare di osmoli idiogeniche (inositolo, glutamina, betaina) con aumento della osmolalità cellulare.¹⁷ Tali meccanismi spiegano perché pazienti con ipernatriemia cronica possono essere asintomatici e perché la correzione dell'ipernatriemia deve essere graduale. In corso di correzione troppo rapida dell'ipersodiemia, la normale osmolalità extracellulare, ottenuta con il trattamento, può associarsi ad una elevata osmolalità intracellulare (per effetto di osmoli idiogeniche) con conseguente attrazione di acqua all'interno delle cellule ed edema cerebrale.

Approccio al paziente con ipernatriemia

La gestione del paziente con ipernatriemia richiede la valutazione di elementi clinici, anamnestici e di laboratorio: identificazione delle cause dell'eccesso di sodio; stato del liquido extracellulare; rapidità di insorgenza dell'ipernatriemia; presenza o meno della normale risposta alla sete nel paziente cosciente; comportamento del rene (volume ed osmolalità urinaria).

L'anamnesi del paziente, le terapie in corso e lo stato clinico sono elementi cruciali per identificare le cause di ipernatriemia. Diverse condizioni possono favorire lo sviluppo di ipernatriemia: pazienti molto anziani e istituzionalizzati, alterazioni dello stato mentale, diabete non ben controllato, nutrizione enterale, infusioni saline ipertoniche, diuretici osmotici. Segni e sintomi di riduzione del volume extracellulare sono indicativi della perdita di liquidi ipotonici dal tratto gastroenterico o dal rene. La valutazione clinica dell'ipovolemia è comunque problematica e i segni clinici possono essere mascherati. Sono stati proposti metodi semplici e non invasivi, come il sollevamento

passivo degli arti inferiori, per valutare se un paziente è ipovolemico e potrà rispondere adeguatamente alla somministrazione di fluidi.¹⁸ L'ipernatriemia da perdita di acqua, non determina eccessiva riduzione del volume extracellulare e non si accompagna ad ipernatriemia severa. Le forme di ipernatriemia da eccessivo apporto si associano ad espansione del volume extracellulare.

Prima della correzione dell'ipernatriemia è opportuno differenziare le forme acute e croniche. La diagnosi di ipernatriemia acuta dovrebbe essere posta solo se può essere documentata un incremento della sodiemia entro le ultime 48 ore. In tal caso è indicata la rapida correzione dell'eccesso di sodio, poiché i meccanismi di adattamento cerebrale non sono ancora completati.

La valutazione del volume e della osmolalità urinaria permette di avere indicazioni sulla risposta renale. In presenza di ipernatriemia si ha una contrazione della diuresi (il volume urinario minimo per l'escrezione del carico di osmoli abituali è di 500 ml/die), con urine massimamente concentrate (osmolalità urinaria >800 mOsmol/kg), come conseguenza della secrezione di vasopressina in risposta allo stimolo osmotico. Il valore normale di osmolalità urinaria, in un paziente con tipica dieta occidentale è 600-900 mOsmol/Kg. Se non si ha a disposizione il valore dell'osmolalità urinaria, si può far riferimento al peso specifico dell'urina che correla con l'osmolalità urinaria con un rapporto di 1:35, dopo il valore 1000. La Tabella 8 riporta la correlazione fra peso specifico delle urine e osmolalità urinaria.

Un valore >800 mOsmol/kg die suggerisce una diuresi osmotica da glicosuria o aumentata escrezione di urea (emorragia gastrointestinale, alimentazione ricca in proteine, traumi, stato catabolico, iperazotemia). Altre possibili cause di elevata osmolalità urinaria sono l'ipodipsia, il sovraccarico salino o la perdita extrarenale di liquidi ipotonici.

Un valore di osmolalità urinaria <300 mOsmol/kg,

Tabella 8. Correlazione fra peso specifico delle urine e osmolalità urinaria.

Peso specifico delle urine	Osmolalità urinaria (mOsmol/Kg)
1000	0
1003	105
1005	175
1010	350
1020	700
1030	1050

indirizza verso la diagnosi di diabete insipido.¹⁹ Il diabete insipido centrale è spesso osservato in risposta ad un danno del sistema nervoso centrale; la patologia è associata ad una ridotta secrezione di vasopressina, mentre il diabete insipido nefrogenico è correlato ad una ridotta risposta all'azione dell'ormone a livello del tubulo renale. Diversi farmaci possono influenzare l'effetto a livello renale, in particolare il litio, l'amfotericina B e l'ifosfamida. La diagnosi di diabete insipido richiede la presenza dei seguenti criteri: poliuria (>2,5 L nelle 24 ore), normale o elevato valore della sodiuria, osmolalità sierica elevata rispetto a quella urinaria.

Trattamento dell'ipernatriemia

La terapia deve mirare innanzitutto ad arrestare la perdita di acqua, trattando la patologia di base e quindi a correggere il deficit di acqua. Particolare attenzione va posta nella scelta delle soluzioni e dei volumi da somministrare, nonché dei tempi di somministrazione.

Nei casi di ipersodiemia ipovolemica, il primo obiettivo è il ripristino del volume circolante. Per determinare il deficit di acqua può essere utilizzata la formula:²⁰

$$\text{Deficit di acqua} = \text{acqua totale corporea} \times \frac{(\text{Sodio plasmatico} - 140)}{140}$$

Tale equazione stima la quota di acqua richiesta per riportare la sodiemia a 140 mmol/L. L'acqua totale corporea è circa il 60 e il 50% del peso corporeo ideale, rispettivamente nell'uomo e nella donna, ma nei pazienti con ipernatriemia da perdita di acqua, si devono considerare valori più bassi (50 e 45%). Ad es. un uomo di 70 kg con una sodiemia di 160 mmol/L, ha un deficit di acqua stimato di circa 5 litri. La formula non considera le perdite insensibili di acqua, né le perdite gastrointestinali e quelle con la diuresi, che pertanto devono essere considerate per una stima più reale del deficit di acqua. In particolare la formula sottostima il deficit nei pazienti con perdita di liquidi ipotonici.

La correzione va fatta lentamente in 48-72 ore. Nella maggior parte dei casi è appropriata una riduzione di 8-10 mmol/L al giorno. Una correzione più rapida può determinare edema cerebrale, poiché la riduzione rapida della osmolarità può determinare il passaggio di acqua all'interno delle cellule cerebrali, dove si è verificato un rapido adattamento osmotico.²¹

La correzione va effettuata inizialmente con soluzione fisiologica isotonica, che in realtà è ipotonica rispetto all'ambiente extracellulare. Successivamente si procede alla correzione dell'ipersodiemia utilizzando soluzioni ipotoniche allo 0,45% NaCl o glucosate 5%.

È opportuno il monitoraggio della sodiemia ogni 4 ore nelle prime 24 ore. È consigliabile far riferimento alla formula di Adrogue e Madias, che predice la variazione della sodiemia sulla base della soluzione da infondere:

$$\text{Variazioni della natriemia} = \frac{\text{Sodio infuso} - \text{Sodiemia attuale del pz}}{\text{litri di acqua corporea} + 1 \text{ L aggiunto}}$$

La formula è valida per la fisiologica allo 0,9% (154 mEq/L di Na) e per l'ipotonica allo 0,45% (77 mEq/L). Ad esempio se si infonde 1 L di soluzione ipotonica allo 0,45% (77 mEq/L) in un paziente di 70 kg con sodiemia di 160 mmol/L si avrà una riduzione stimata della sodiemia:

$$\text{Variazioni della natriemia} = \frac{77 - 160}{35 + 1} = -2,1 \text{ mEq/L}$$

Nelle ipernatriemie normovolemiche si utilizzano subito le soluzioni ipotoniche allo 0,45%. In ogni caso, nel calcolo dei liquidi da somministrare si dovranno considerare le perdite a livello respiratorio e cutaneo stimate circa 0,5-1 L/die in condizioni normali; ma tale quota può aumentare sino a 2-5 volte in caso di febbre e iperventilazione.

L'obiettivo terapeutico è la riduzione della sodiemia a 145 mmol/L.

La terapia delle ipernatriemie ipervolemiche si basa sulla rimozione di sodio attraverso la sospensione della causa del sovraccarico (infusioni saline) e l'uso di diuretici dell'ansa.

Bibliografia

- Berl T, Robertson G.L. Fisiopatologia del metabolismo dell'acqua, in Brenner B (ed); Brenner & Rector IL RENE sesta ed. Verduci Editore, Volume 2, 2002, pg 867-909
- Singer GG, Brenner B. Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti, in Harisson Principi di Medicina Interna, Volume I, 2005, 16a ed. McGraw-Hill, pg 294-297
- Lee J. W. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically ill Patients. *Electrolyte Blood Press* 8:72-81, 2010
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia *European Journal of Endocrinology*, 2014; 170, G1-G47
- Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* 2006;99(12): 877-80.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (1):70-6
- Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Pin'a IL, et al. Characterization and prognostic

- value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1998—2005.
8. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40(4):802-10.
 9. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B & Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *Journal of the National Medical Association* 2003; 95 335–343.
 10. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild Hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101 (7): 583-588
 11. Fenske W, Stork S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S & Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2991–2997.
 12. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S & Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *American Journal of Medicine* 1957; 23 529–542.
 13. Adrogue HJ and Madias NE. The Challenge of Hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012, 23: 1140–1148.
 14. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21):1581-9.
 15. Darmon M, Timsit JF, Francais A, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2510-5.
 16. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:952-7.
 17. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(20):1493-9.
 18. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1475-83.
 19. Verbalis JG. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4: 177-85.
 20. Palevsky PM : Hyponatremia. *Semin Nephrol* 18:20-30, 1998
 21. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New Engl J Med* 342:1493-1499, 2000

Le alterazioni della potassiemia nel paziente critico di Medicina Interna

Massimo Graziuso

Medicina interna, Ospedale Santa Caterina Novella, ASL LE, Galatina (LE), Italia

Introduzione

Nella gestione del paziente critico in Medicina interna, il potassio è, a giusto titolo, considerato un sorvegliato speciale. La sua rilevanza nel preservare l'equilibrio elettrico fra fluidi intra ed extra-cellulari si rispecchia nella frequenza del suo controllo eseguito durante la degenza. Molte sono le patologie internistiche alla base delle alterazioni del suo equilibrio, così come numerosi sono i farmaci interferenti, di comune uso.

Cenni di fisiologia

In condizioni normali, il bilancio fra il potassio ingerito (circa 100 mEq/die) e quello eliminato è mantenuto dal rene. Il potassio filtrato viene per la maggior parte attivamente riassorbito nel tubulo prossimale e successivamente secreto dalle cellule del tubulo distale. Quest'ultimo è un processo passivo, pur implicando uno scambio con Na^+ , condizionato da un accoppiamento elettrico. L'entrata di sodio nella cellula tende infatti a ridurre la differenza di potenziale rispetto al liquido tubulare e ciò favorisce la fuoriuscita di K^+ . Anche gli idrogenioni (H^+) vengono secreti in associazione con Na^+ generando una competizione con il potassio.

L'acetazolamide riduce l'apporto di acido carbonico; la tendenziale alcalosi intracellulare che ne deriva richiama anioni H^+ incrementando la secrezione e l'escrezione di potassio.

La furosemide, insieme ai diuretici dell'ansa, agisce invece inibendo il Co-trasportatore Na-K-2Cl favo-

rendo la natriuresi e, contestualmente, la perdita di K.

I tiazidici bloccano il Co-trasportatore Na-Cl, nel tubulo distale: la perdita di Na^+ che ne deriva facilita la secrezione (perdita) di K^+ .

Infine, i cosiddetti diuretici risparmiatori di potassio, agiscono inibendo l'azione dell'aldosterone nel dotto collettore (spironolattone) o, nel caso dell'amiloride, mediante un blocco dei canali epiteliali del Na^+ (ENaCs).

Oltre all'equilibrio acido/base, vari ormoni intervengono nella regolazione della potassiemia. Tra questi, rivestono rilevanza anche clinica l'insulina e le catecolamine che causano l'ingresso di K^+ nella cellula. Tuttavia, il principale regolatore di questo equilibrio, sia in fase acuta che cronica, è rappresentato dall'aldosterone la cui secrezione è condizionata da un meccanismo di feedback negativo. L'aldosterone, oltre ad essere inserito nel più complesso sistema renina-angiotensina, è direttamente stimolato da elevati valori plasmatici di K. La sua azione consiste infatti nell'incrementare la secrezione di potassio e H^+ mentre il sodio viene riassorbito. I farmaci che riducono i livelli di angiotensina II possono indirettamente causare iperkaliemia, interferendo con una corretta risposta regolatoria da parte dell'aldosterone.

Il potassio, insieme al sodio, garantisce l'attività elettrica del muscolo scheletrico e del miocardio, in quanto i mutamenti della concentrazione di questi ioni nel liquido extra-cellulare (LEC) sono alla base delle modifiche dei potenziali d'azione delle fibre muscolari. Mentre le alterazioni della sodiemia (segnatamente la iposodiemia) sono scarsamente rilevanti (basso voltaggio dei complessi QRS), quelle relative alla potassiemia producono debolezza del muscolo scheletrico, che può arrivare fino alla paralisi, e, soprattutto, pericolose anomalie elettrocardiografiche con gravi ripercussioni, anche letali, per il paziente. Infatti, il potenziale di riposo della membrana delle fibre miocardiche diminuisce al crescere della potassiemia e le fibre finiscono per diventare ineccezionabili. Anche l'ipopotassiemia è una pericolosa condizione per il paziente, ma non così rapidamente fatale come l'iperpotassiemia, concedendo al clinico un maggior margine di tempo per la sua correzione.

Corrispondente: Massimo Graziuso, Medicina interna, Ospedale Santa Caterina Novella, ASL LE, Galatina (LE), Italia.
E-mail: massimograziuso@tiscalit.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):85-90

Alterazioni dell'ECG indotte da modifiche della concentrazione di K

La comparsa di onde T alte e appuntite, indicanti un'alterata ripolarizzazione, è indicativa di iperpotassemia. L'ulteriore incremento della concentrazione di K può portare a riduzione d'ampiezza fino alla scomparsa dell'onda P (paralisi degli atri) e prolungamento del complesso QRS. Frequenti sono le aritmie ventricolari e, come condizione terminale, il cuore si arresta in diastole (Figura 1).

Inversamente, la deplezione di potassio determina allungamento dell'intervallo PR, onde U prominenti, segmento ST depresso e, talvolta, l'inversione della T nelle derivazioni precordiali. Le onde T ed U possono talora fondersi e generare un falso allungamento dell'intervallo QT.

Approccio diagnostico

La valutazione delle alterazioni della potassiemia si basa su 3 passi fondamentali: i) Anamnesi accurata

con particolare attenzione alle abitudini dietetiche del paziente e ai farmaci assunti abitualmente; ii) Dosaggio di creatinina, bicarbonato, elettroliti plasmatici e urinari; iii) Misurazione dell'escrezione urinaria di K (nell'iperkaliemia extrarenale, è > di 200 mEq/24h così come, in caso di ipokaliemia non determinata da perdite renali, sarà < a 20 mEq/24h) (Tabella 1).

Iperkaliemia

L'iperkaliemia può presentarsi con progressiva debolezza muscolare, ma talvolta la sintomatologia è muta fino al verificarsi dell'arresto cardiaco.

Pseudoiperkaliemia

Escludere innanzitutto una iperkaliemia apparente conseguente a rilascio di potassio intracellulare nel campione in esame (lisi dei GR indotta da flebotomia vigorosa), da trombocitosi (PLT >1.000.000/ μ L) o leucocitosi (>60.000/ μ L).

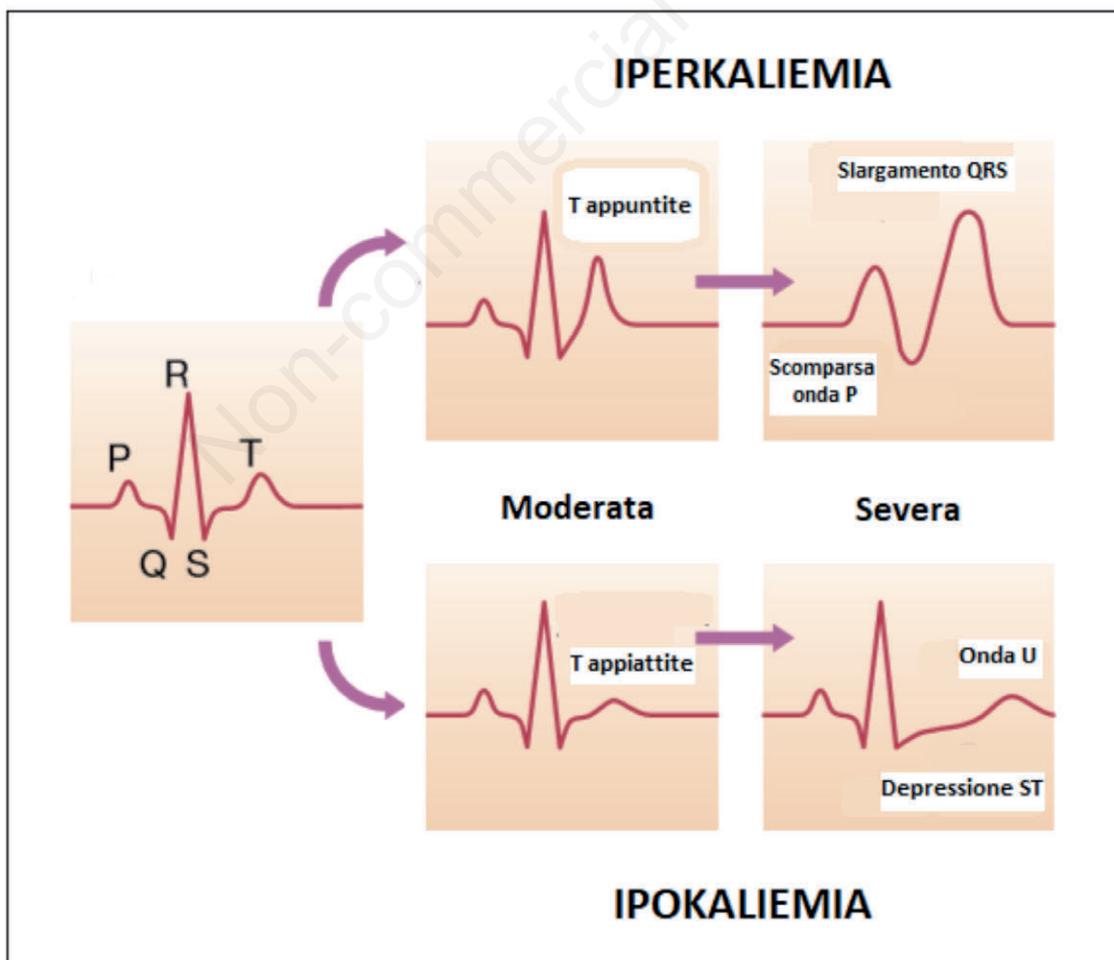


Figura 1. Alterazioni dell'ECG indotte da modifiche della concentrazione di K.

Redistribuzione (fra ICF ed ECF)

In caso di acidosi sistemica o di ridotta (o inibita) secrezione di insulina, catecolamine, aldosterone, si verifica una redistribuzione del K⁺ con tendenza all'iperkaliemia.

Un eccessivo introito dietetico di K⁺ conduce raramente all'iperkaliemia, a meno che non sussista un concomitante deficit della funzione renale. Più frequente, invece, l'iperkaliemia iatrogena (infusione e.v. di KCL) o secondaria a lisi cellulare (emolisi-rabdomiolisi).

Iperkaliemia renale (VFG ridotto)

Iperkaliemia è generalmente presente nell'insufficienza renale, sia acuta che cronica, ma, mentre in fase acuta si possono verificare condizioni estreme in re-

lazione alla causa del deficit di funzione renale (rabdomiolisi, sepsi con acidosi metabolica), nell'insufficienza renale cronica intervengono fenomeni di adattamento che possono però interrompersi a causa di eccessivo introito dietetico di K, ipovolemia o uso di farmaci nefrotossici.

Iperkaliemia renale (VFG conservato)

In caso di danno tubulare (deficit secretorio di K), con filtrato conservato, l'iperkaliemia è associata a ridotti livelli di aldosterone, come nella M. di Addison o nella terapia con ace-inibitori.

In caso di nefropatia diabetica, complicata da neuropatia, la compromessa stimolazione adrenergica di renina è causa di ipoadsteronismo iporeninamico. Tale condizione può osservarsi anche a seguito dell'uso di farmaci come i β-bloccanti, FANS ed antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Infine, un difetto di secrezione tubulare di K⁺ può essere indotto da aldosterone-resistenza che caratterizza il processo flogistico nel LES, nel rene post-trapianto o durante il trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (Figura 2).

Tabella 1. Valori di riferimento degli esami emato-chimici indispensabili per la valutazione delle alterazioni del K.

Na	135-145 mEq/L	135-145 mmol/L
K	3,5-5 mEq/L	3,5-5,0 mmol/L
Mg	1,4-2,0 mEq/L	0,7-1,0 mmol/L
K urinario	0,6-1,5 mg/dL	53-133 μmol/L
Creatinina	0,5 a 1,2 mg/dL	45-110 μmol/L
Bicarbonato	21-30 mEq/L	21-28 mmol/L

Trattamento dell'iperkaliemia

In assenza di sintomi neuromuscolari e di alterazioni elettrocardiografiche, sarà sufficiente una ridu-

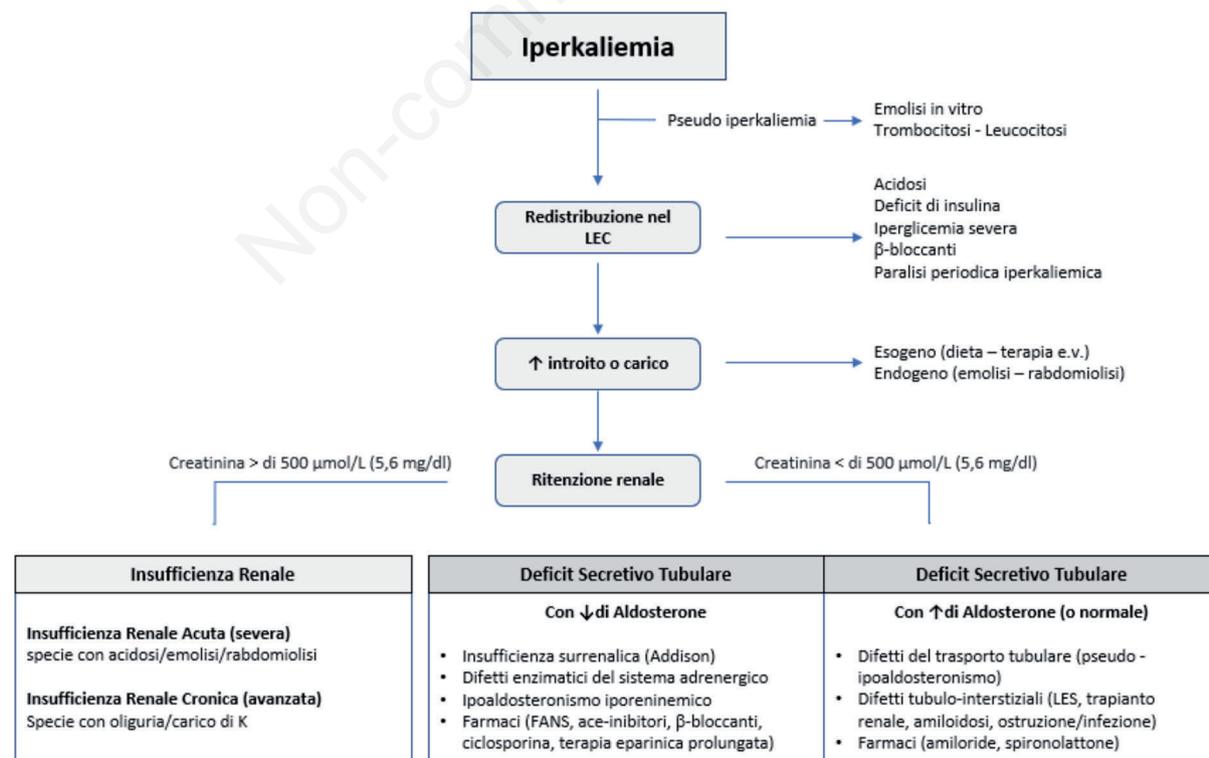


Figura 2. Iperkaliemia: Algoritmo per orientamento diagnostico (Fonte: Walker et al., 2014²).

zione dell'introito di K⁺ e la correzione di eventuali anomalie sottostanti. Se non è presente deplezione di volume, un diuretico dell'ansa può incrementare la secrezione di potassio. Una dose di 15 g di sodio polistirene sulfonato (ripetibile fino a 4 volte al di) rimuove circa 1 mEq di K per ogni grammo di resina somministrata. In caso di vomito, si può anche ricorrere alla via rettale (un clistere con 30 g di resina 1-2 volte al di). Fare attenzione ai pazienti ipervolemici (epatocirrosi in fase ascitica, scompenso cardiaco), in quanto lo scambio indotto dalla resina (Na-K) può aggravare la ritenzione idrica.

Oltre al sodio polistirene, da alcuni anni, sono disponibili altre due resine a scambio ionico: il patiromer calcio sorbitolo e il ciclosilicato di sodio e zirconio. Le caratteristiche dei tre prodotti sono elencate e confrontate nella Tabella 2.

Se la potassiemia è > di 6,5-7 mmol/L o in presenza di alterazioni dell'ECG, è urgente intraprendere delle misure terapeutiche immediate.

Un bolo di 5-10 unità di insulina regolare e.v. riduce la potassiemia raggiungendo il massimo effetto entro 1 ora e prolungandosi per diverse ore. Per evitare ipoglicemia, si somministrano contestualmente 50 ml

Tabella 2. Confronto fra i principali presidi farmacologici utilizzati nel trattamento dell'iperkaliemia.

<p>Kayexalate (1970 classe A) Sodio polistirene sulfonato</p> <p>Indicazioni terapeutiche Trattamento dell'iperpotassiemia</p> <p>Vie di somministrazione Orale e rettale; quest'ultima è utilizzabile nei pazienti che non possono assumere il farmaco per via orale (a causa del vomito o di problemi al tratto gastro-intestinale superiore, ileo paralitico incluso)</p> <p>3 ore prima o 3 ore dopo l'assunzione di altri medicinali orali; Una piccola quantità di altri cationi, quali magnesio e calcio, possono essere legati e quindi perduti durante il trattamento</p> <p>Controindicazioni e precauzioni d'uso 1) Patologia intestinale ostruttiva. 2) Poiché la resina contiene sodio (circa 100 mg per ogni grammo di polvere) è necessario porre particolare cautela quando si somministra il farmaco a pazienti che non tollerano anche piccoli carichi di sodio (grave insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione grave, danno renale o presenza di edemi marcati)</p> <p>Reazioni avverse Irritazione gastrica. Possono presentarsi anche anoressia, nausea e vomito, costipazione. Talvolta si manifesta diarrea.</p>	<p>Veltassa (2017 classe C) Patiromer calcio sorbitolo</p> <p>Indicazioni terapeutiche Iperkaliemia negli adulti</p> <p>Vie di somministrazione Uso orale</p> <p>3 ore di distanza dall'assunzione di altri medicinali per via orale Negli studi clinici si sono osservati valori sierici di magnesio <1,4 mg/dL nel 9% dei pazienti trattati</p> <p>Controindicazioni e precauzioni d'uso 1) Negli studi clinici non erano inclusi pazienti con anamnesi di occlusione intestinale. 2) Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD): Patiromer è stato studiato solo in un numero limitato di pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <15 mL/min/1,73 m² e di pazienti in dialisi.</p> <p>Reazioni avverse Stipsi (6,2%), diarrea (3%), dolore addominale (2,9%), flatulenza (1,8%) e ipomagnesiemia (5,3%)</p>	<p>Lokelma (2018 classe C) Ciclosilicato di sodio e zirconio</p> <p>Indicazioni terapeutiche Iperkaliemia nei pazienti adulti</p> <p>Vie di somministrazione Uso orale Il ciclosilicato di sodio e zirconio può essere opaco ai raggi X. Se il paziente si sottopone ai raggi X addominali, il tecnico di radiologia deve considerare tale rischio</p> <p>Almeno 2 ore prima o 2 ore dopo i farmaci orali con biodisponibilità gastrica pH-dipendente (antimicotici azolici (ketoconazolo, itraconazolo e posaconazolo), farmaci anti-HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir e rilpivirina) e inibitori della tirosin-chinasi (erlotinib, dasatinib e nilotinib)</p> <p>Controindicazioni e precauzioni d'uso Lokelma non è stato studiato nei pazienti sottoposti a dialisi</p> <p>Reazioni avverse Ipokaliemia (4,1%) ed eventi correlati all'edema (5,7%).</p>
---	---	--

di glucosio al 50% seguiti da una soluzione glucosata al 10% (50 mL/h). Anche il salbutamolo spray contrasta la redistribuzione del potassio tra fluido intra ed extracellulare ed agisce rapidamente evitando l'insorgenza di pericolose aritmie.

Il calcio ha un effetto opposto a quello del potassio sulla conducibilità della membrana cellulare. Pertanto, una infusione di Ca-gluconato può rappresentare un intervento risolutivo in presenza di alterazioni dell'ECG come la scomparsa dell'onda P o lo slargamento del QRS: si somministrano 10-20 mL di Ca-gluconato al 10% in 5-10 minuti, tenendo presente che l'effetto sulla potassiemia si esaurisce entro 30 minuti.

La somministrazione di bicarbonato (3 fiale di NaHCO₃ al 7,5% in un litro di glucosata al 5% infusa in 2-4 ore) è controversa. La quantità di Na⁺ infusa può aggravare l'ipovolemia di pazienti in dialisi ed inoltre, riducendo la concentrazione di Ca⁺ ionizzato, può accentuare gli effetti cardiotossici dell'iperkaliemia.

Infine, in caso di fallimento delle terapie sopra elencate o di insufficienza renale, sarà opportuno ricorrere al trattamento emodialitico.

Ipokaliemia

Pazienti con moderata ipokaliemia sono generalmente asintomatici. In caso di più marcata riduzione della potassiemia, compaiono sintomi muscolari (astenia, debolezza, riduzione della motilità intestinale fino all'ileo paralitico) e si possono presentare battiti ectopici ventricolari o più pericolose aritmie. Da tener presente, infine, che l'ipokaliemia esalta gli effetti tossici della digossina.

L'ipokaliemia protratta può causare un danno renale permanente (nefropatia tubulare ipokaliemica) ed interferire con la sensibilità tubulare all'ADH, risultandone un diabete insipido nefropatico acquisito.

Il ridotto introito di K⁺ può contribuire all'ipokaliemia, ma è raro che ne rappresenti la prima causa.

Una condizione determinante alcalosi, l'eccesso di insulina, alcuni farmaci come i β₂-agonisti o le catecolamine possono essere alla base di una redistribuzione del potassio fra fluido intra ed extracellulare, ma il meccanismo più frequente che conduce ad ipokaliemia è la perdita di K⁺ sia esso renale o gastro-intestinale.

Ipokaliemia da perdita renale (K urine > 20-30 mmol/die)

Fra le cause renali di ipopotassiemia, una prima distinzione deriva dalla presenza o meno di ipertensione arteriosa.

Nel primo caso, devono essere prese in considerazione le manifestazioni cliniche caratterizzate da aumentata produzione di aldosterone (S. di Conn, S. di Cushing, farmaci steroidei), inibizione della disattiva-

zione tissutale del cortisolo (liquirizia, carbenoxolone), difetti genetici dei canali del sodio nel nefrone distale (S. di Liddle).

Nel soggetto normoteso, un'ulteriore differenziazione deve essere eseguita in base all'equilibrio acido/base.

In caso di alcalosi, i principali imputati sono i diuretici (dell'ansa o tiazidici) o difetti genetici che simulano il meccanismo d'azione dei diuretici. Nella S. di Bartter, infatti, il riassorbimento del sodio nel tratto ascendente dell'ansa di Henle è difettoso così come avviene nel trattamento cronico con furosemide. Nella S. di Gitelman il difetto è invece a carico della porzione prossimale del tubulo contorto distale, analogamente al danno indotto dalla terapia cronica con i diuretici tiazidici.

Entrambe le sindromi sono caratterizzate da ipokaliemia ed ipomagnesiemia, ma si differenziano per la differente escrezione urinaria di Ca⁺ (aumentata nella S. di Bartter e ridotta nella S. di Gitelman) analogamente a quanto avviene con il trattamento diuretico (furosemide e tiazidici rispettivamente).

Se l'ipokaliemia si accompagna ad acidosi, si deve sospettare un danno renale (acidosi tubulare di 1° o 2° tipo).

Ipokaliemia da perdita gastrointestinale (K urine <20-30 mmol/die)

La perdita di potassio dalle vie digestive superiori (vomito- SNG) si accompagna ad alcalosi metabolica, mentre, in caso di diarrea o uso indiscriminato di lassativi, si presenta con acidosi (Figura 3).

Trattamento dell'ipokaliemia

L'identificazione delle cause e la loro eliminazione possono condurre alla risoluzione dell'ipokaliemia senza ricorrere ad alcun trattamento.

Quando necessario, si può ricorrere all'uso di compresse di potassio-cloruro a rilascio controllato, riservando il trattamento per via e.v. ai casi più avanzati.

In pazienti con alterazioni elettrocardiografiche, in presenza di sintomi o in corso di trattamento digitale, si impone un trattamento per via parenterale. La concentrazione della soluzione da infondere non deve superare i 40 mEq/L, per non irritare le vene periferiche, non superando la velocità di infusione di 10 mEq/h. Ove necessario, possono essere infuse soluzioni di KCL fino a 40 mEq/h (fino a 100-120 mEq/24 h) utilizzando una vena centrale, controllando ogni ora la potassiemia e sotto monitoraggio cardiaco continuo.

Ipokaliemia e ipomagnesiemia

Nei reparti di Medicina Interna, l'uso prolungato di diuretici dell'ansa o tiazidici deve indurre alla sor-

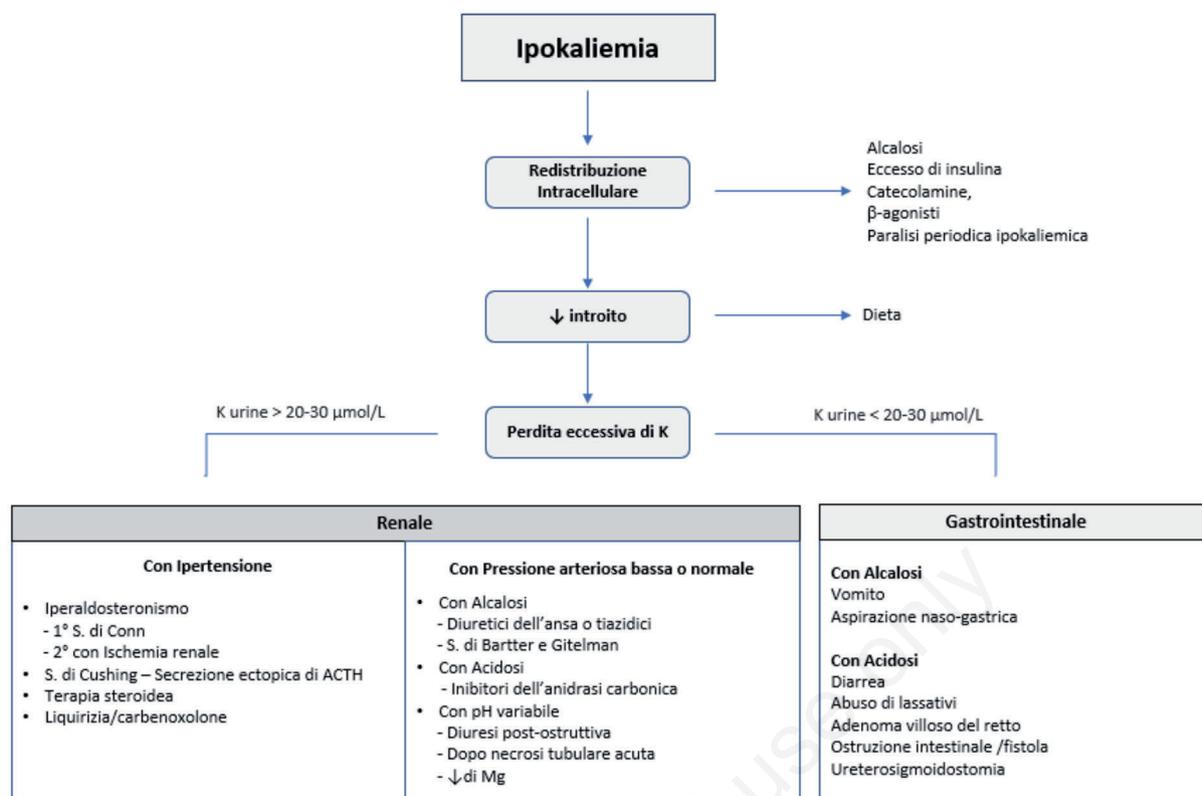


Figura 3. Ipokaliemia: algoritmo per orientamento diagnostico (Fonte: Walker et al., 2014²).

veglanza, oltre che della potassiemia e della calcemia, anche della magnesemia, frequentemente ad esse correlate o alla base di difficoltosa correzione della carenza di K^+ o Ca^+ .

Anche pazienti malnutriti, con vomito o diarrea cronica ed alcolisti possono presentare una grave deplezione di Mg^+ , in conseguenza dello scarso apporto o di importanti perdite dell'elettrolita.

La terapia prolungata (oltre 1 anno) di inibitori di pompa protonica è frequentemente associata ad ipomagnesiemia mentre l'amfotericina B e il Cisplatino possono provocarla mediante un diretto danno renale.

La carenza di magnesio deprime la risposta ormonale (PTH) provocata dall'ipocalcemia ed entrambi gli elettroliti inducono analoghi sintomi clinici (tremori muscolari, tetania, aritmie cardiache fino alla torsione di punta, convulsioni, ipertensione arteriosa).

La correzione dell'ipomagnesiemia può essere realizzata con la somministrazione di Sali di Mg per os, per via intramuscolare o endovenosa.

In caso di utilizzo di farmaci diuretici dell'ansa o

tiazidici, un risparmiatore di K^+ può facilitare la correzione dell'ipopotassiemia, della ipomagnesiemia e dell'alcalosi metabolica.

Bibliografia

1. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, eds. Ganong's review of Medical Physiology, 23rd Edition. New York, NY: McGrawHill; 2009.
2. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. Davidson's Principles and practice of medicine, 22nd Edition. Amsterdsam: Elsevier; 2014.
3. Lewis JL. Panoramica sui disturbi della concentrazione del potassio. Manuale MSD 2018. Disponibile: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/squilibri-elettrolitici/panoramica-sui-disturbi-della-concentrazione-del-potassio>
4. Benjamin I, Griggs RC, Fitz JG, Wing EJ. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. Amsterdsam: Elsevier; 2018.
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, NY: McGrawHill; 2018.

L'ictus ischemico: inquadramento e selezione per la trombolisi. Gestione delle gravi complicanze acute: coma, crisi ipertensiva, iperpiressia, turbe della deglutizione, convulsioni

Cristiana Coppola,¹ Barbara Farneti,² Francesco Girolamo,³ Giuseppe Rinaldi,¹ Francesco Ventrella⁴

¹Neurologia-Stroke Unit, Ospedale Di Venere, ASL BA, Carbonara (BA); ²Malattie Infettive, Ospedale Perrino, ASL BR, Brindisi; ³Dipartimento di Scienze Mediche di base, Neuroscienze e organi di senso, Università di Bari; ⁴Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cerignola (FG), Italia

Prefazione

L'ictus cerebrale costituisce, a livello mondiale, la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità (prima, se si considera la sola disabilità fra gli anziani). Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave. Dal punto di vista patogenetico, la maggioranza degli ictus è di tipo ischemico, 72-87%.¹ L'approccio terapeutico e gestionale basato sulle evidenze ha mostrato come la terapia trombolitica sistemica e, più di recente, la ricanalizzazione mediante trombectomia in casi selezionati, associate alla precoce introduzione in prevenzione secondaria di terapia antiaggregante, possa ridurre mortalità, disabilità e dipendenza nel lungo termine. Questi risultati potenziano ciò che già il solo ricovero in Stroke Unit, struttura con personale dedicato alla gestione dei pazienti con ictus ischemico (sottoposto o meno a trattamento trombolitico) ed emorragico, riesce a raggiungere in termini di outcome combinato morte/dipendenza e morte/istituzionalizzazione.² Le spiegazioni di tale efficacia della 'sola' gestione da parte di personale dedicato in Stroke Unit risiede nella possibilità di valutare in maniera efficace e precoce la deglutizione e lo stato nutrizionale, di gestire la terapia infusionale secondo linee guida e la terapia antiaggregante precocemente, nonché di accedere a protocolli infermieristici e fisiokinesiterapici sin dalla fase acuta.³

E' tuttavia da considerare che la disomogeneità di distribuzione delle stroke unit sul territorio fa sì che parte dei pazienti con ictus in fase iperacuta ed acuta venga ricoverata presso Unità Operative di Medicina Interna, specie se si tratta di pazienti per i quali i criteri di inclusione per la terapia di ricanalizzazione, intesa in senso lato, ne escludono la selezione; d'altro canto, questa situazione appare, almeno sul piano teorico, giustificata dall'interesse multidisciplinare di tale patologia. In base a questa evidenza, negli ultimi anni, si è acceso, oltreoceano, l'interesse per la creazione dei cosiddetti 'Acute Stroke Ready Hospital',⁴ strutture ospedaliere in cui l'elemento fondante la cura del paziente con stroke è la presenza dell' 'acute stroke team', inteso al minimo come un infermiere ed un medico con pregressa esperienza in terapia intensiva neurologica o che abbiano superato un training specifico nell'ambito della patologia cerebrovascolare. Accanto a questa realtà, si stanno strutturando percorsi di telemedicina che possono ulteriormente accrescere le competenze specifiche fra team con diversa specializzazione e mission assistenziale, specie nel contesto di rapporto fra medicina d'urgenza in fase pre-ospedaliere, centri Hub e centri Spoke, nell'obiettivo non solo di una migliore selezione del paziente per la terapia in fase iperacuta ma anche per la strutturazione della gestione della fase acuta e riabilitativa precoce.

In questo articolo verrà presa in esame la terapia trombolitica nell'ictus ischemico in fase iperacuta. Seguirà una breve disamina delle più frequenti complicanze che in fase acuta/subacuta di ictus, sia ischemico sia emorragico, si possono verificare.

Corrispondente: Cristiana Coppola, Neurologia-Stroke Unit, Ospedale Di Venere, ASL BA, Carbonara (BA), Italia.
E-mail: coppolacristiana@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):91-103

Introduzione

La terapia trombolitica sistemica è un intervento chiave nel trattamento del paziente con ictus ischemico. Un precoce intervento è cruciale per salvare il tessuto ancora potenzialmente salvabile (penombra ischemica). Da qui, il motto 'time is brain'. Infatti,

solo una ricanalizzazione arteriosa efficace, cioè avvenuta in maniera tempestiva e quantitativamente valida, è in grado di ristabilire il flusso ematico nella penombra ischemica e migliorare così l'outcome dell'ictus ischemico.

L'unico trattamento trombolitico attualmente autorizzato è rappresentato dall'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rt-PA; Alteplase®) per via endovenosa. A partire da novembre 2014, tuttavia, a seguito della pubblicazione di nove trial randomizzati controllati, il trattamento mediante trombectomia meccanica in caso di ictus ischemico del circolo anteriore da occlusione di grossi vasi intracranici si è affiancato alla trombolisi, evidenziando un'efficacia clinica di tale metodica con utilizzo di stent retrievers sulla ricanalizzazione e sull'outcome clinico (se rispettati i criteri di selezione dei pazienti) con un NNT inferiore a 3.⁵ La sfida attuale, tuttavia, per questi casi selezionati, è l'implementazione di servizi di neuroradiologia interventistica, attualmente largamente insufficienti come numerosità territoriale e l'istituzione di reti di centri Hub-Spoke per meglio gestire ogni singolo ictus ischemico, a seconda delle caratteristiche anamnestiche, radiologiche e di tempistica di esordio del deficit neurologico, anche mediante l'utilizzo della telemedicina. Tali reti potrebbero favorire, inoltre, un aumento sensibile dell'accesso alla terapia trombolitica endovenosa, anch'essa attualmente insufficiente: l'uso di Alteplase è limitato a meno del 5% dei pazienti con ictus ischemico in fase iperacuta,⁶ a causa della limitata finestra terapeutica, della scarsa consapevolezza nel pubblico e nelle professioni coinvolte e dell'eccessivo timore di emorragia intracranica post-procedurale.^{7,8}

La terapia trombolitica endovenosa può essere somministrata solo in presenza di chiari criteri di inclusione e nel rispetto di quelli di esclusione.⁹⁻¹³

Criteri di inclusione

1. Età ≥ 18 anni (secondo RCP, ma sono stati trattati anche pazienti pediatrici);
2. Deficit neurologico acuto focale con esordio accertabile inferiore alle 4,5 ore all'inizio della somministrazione della terapia trombolitica (per l'ictus al risveglio o ad esordio non noto considerare tecniche di neuroimmagini di secondo livello quali il mismatch DWI/FLAIR in RM encefalo per eventuale trombectomia meccanica, qualora coesistessero i criteri angiografici di selezione per la procedura);
3. Il paziente o il parente deve aver ricevuto informazioni sul trattamento e aver dato consenso all'utilizzo dei dati e alle procedure di follow-up; tuttavia, se le condizioni neurologiche non permettessero di ottenere consenso dal paziente, si procede secondo stato di necessità.

Criteri di esclusione

Anamnestici

1. Ictus ischemico o severo trauma cranico nei precedenti tre mesi;
2. Precedente emorragia intracranica;
3. Neoplasia intra-assiale (*non* extrassiale, sia cerebrale sia spinale);
4. Neoplasia o emorragia gastrointestinale nei precedenti 21 giorni (malattia ulcerosa del tratto gastroenterico, pancreatite acuta, grave epatopatia comprese insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale comprese varici esofagee, epatite attiva);
5. Interventi di neurochirurgia (intracranica o spinale) nei precedenti tre mesi.

Clinici

1. Emorragia intracranica alla TC cerebrale;
2. Sospetto clinico di emorragia subaracnoidea, anche se TC cerebrale normale;
3. Ipertensione arteriosa persistente (sistolica ≥ 185 o diastolica ≥ 110 mmHg);
4. Sanguinamento in atto;
5. Sospetto di endocardite infettiva (aumento del rischio emorragico negli aneurismi micotici da emboli settici);
6. Sospetto di dissezione aortica concomitante;
7. Diatesi emorragica acuta.

Laboratoristici

1. Piastrinopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, PT-INR $> 1,7$ o PT > 15 sec o a-PTT > 40 sec; si sottolinea che l'anamnesi negativa per trombocitopenia o coagulopatia e l'assenza di sanguinamenti in atto rappresentano dati sufficienti per poter intraprendere la trombolisi sistemica senza attendere i risultati dell'esame emocromocitometrico e dello stato coagulativo, interrompendola nel caso gli esami presentino le alterazioni su citate;
2. Utilizzo di TAO con PT-INR $> 1,7$ o PT > 15 sec o a-PTT > 40 sec;
3. Dosi terapeutiche (*non* profilattiche) di eparina a basso peso molecolare nelle 24 ore precedenti l'insorgenza dei sintomi;
4. Trattamento concomitante con inibitori diretti della trombina (dabigatran) o del fattore X attivato (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) IN PRESENZA di alterazioni di: i) a-PTT; ii) INR; iii) ECT (tempo di coagulazione all'ecarina) e dTT (tempo di trombina diluito o Hemoclot) per dabigatran; iv) dosaggio dell'attività del fattore X attivato (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).

Si potrà altresì procedere alla somministrazione di Alteplase se l'ultima somministrazione del farmaco supera le 48 ore e la funzionalità renale sia nella

norma; possibile l'utilizzo di Idarucizumab in caso di assunzione di Dabigatran per poi procedere alla trombolisi sistemica (linee guida EHRA 2018).

Neuroimmagini

1. Presenza di emorragia cerebrale;
2. Presenza di franca lesione ipodensa (NON costituiscono controindicazione radiologica segni precoci di ischemia quali la perdita di differenza sostanza bianca/grigia, appiattimento delle circonvoluzioni).

Situazioni particolari

Alcune situazioni particolari devono suggerire una maggiore attenzione nella valutazione del rapporto rischio-beneficio circa la decisione di intraprendere la terapia trombolitica sistemica:

- segni 'minori' e isolati o in rapido spontaneo miglioramento (pazienti con deficit neurologico persistente potenzialmente disabilitante - emianopsia, afasia, estinzione visiva o sensitiva, paresi controgravità o qualsiasi deficit il cui NIHSS corrispondente sia >5 - devono essere trattati in assenza di controindicazioni);
- Glicemia <50 mg/dL: corretta la glicemia, se il deficit neurologico dovesse persistere, considerare la trombolisi sistemica non trattandosi di 'stroke mimics' in corso di ipoglicemia;
- Trauma serio (non cranico) nei precedenti 14 giorni;
- Anamnesi patologica remota positiva per sanguinamento gastrointestinale o genitourinario (si è dimostrato un piccolo incremento del rischio di sanguinamento da Alteplase in questi casi);
- Chirurgia maggiore (non cranica o spinale) nei precedenti 14 giorni;
- Esordio clinico con crisi epilettica e successiva paralisi post-critica: se l'evidenza clinica e alle neuroimmagini sono suggestivi di ictus e non di paralisi post-critica si può procedere con la trombolisi sistemica;
- Gravidanza: Alteplase può essere somministrato se i benefici previsti in relazione all'ictus moderato-severo superino il rischio di sanguinamento uterino;
- Puntura o trauma in sede arteriosa/venosa non comprimibile nei precedenti 7 giorni (ad esempio: parto, puntura di vena succlavia o giugulare, cateterismo per posizionamento pace-maker o defibrillatore, cateterismo arteria polmonare, sostituzione valvolare per via percutanea, cateterismo per dialisi); si precisa che la rachicentesi nei 7 giorni precedenti non rappresenta una controindicazione;
- Aneurisma intracranico non trattato e non rotto di dimensioni ≥ 10 mm;
- Malformazione vascolare intracranica non trattata;
- STEMI nei 3 mesi precedenti aumenta il rischio di

rottura di cuore; la trombolisi sistemica non è invece controindicata in corso di concomitante infarto del miocardio.

Se l'esordio è compreso fra le 3 e le 4,5 ore dall'inizio della trombolisi, occorre inoltre considerare l'età superiore agli 80 anni, un'anamnesi di pregresso ictus e concomitante diabete mellito, l'NIHSS >25 e l'utilizzo di anticoagulanti orali a prescindere dall'INR. Questi erano criteri di esclusione nel trial che ha dimostrato il beneficio della somministrazione di Alteplase nella finestra 3-4,5 ore dall'esordio;¹² successivamente è stato evidenziato come, anche in queste categorie, l'utilizzo di Alteplase si è dimostrato efficace (nell'ultima categoria di pazienti anticoagulati, considerando valori di INR <1,7).

Si precisa inoltre che l'uremia terminale non è una controindicazione alla trombolisi sistemica purché l'aPTT sia nella norma. È discutibile il trattamento sistemico in caso di precedente disabilità (intesa come scala di Rankin modificata-m RS >2). Nel caso di pericardite acuta ovvero di trombi in atrio o ventricolo sinistri la decisione di praticare la trombolisi sistemica deve essere guidata dalla gravità della disabilità che si prevede associata all'ictus (da praticare se alta). Lo stesso dicasi in caso di anamnesi positiva per sanguinamento retinico in retinopatia diabetica: qualora l'ictus sia correlabile ad una prevedibile grave disabilità, occorre valutare l'opportunità di procedere con la trombolisi sistemica.

Nel caso di neoplasie metastatizzate bisogna considerare l'aspettativa di vita (inferiore o superiore ai 6 mesi), l'assenza/presenza di rischio di sanguinamento e l'anamnesi positiva per recente chirurgia maggiore.

A conclusione di questo capitolo sulle indicazioni/controindicazioni alla terapia trombolitica conviene sottolineare come, soprattutto in presenza di dubbi circa l'eleggibilità del paziente alla stessa, va percorsa, ove possibile per presenza di occlusioni dei grossi vasi intracranici, la procedura di rivascularizzazione per via meccanica.

Gestione delle complicanze in fase iperacuta/acuta di ictus

L'ictus è caratterizzato dal possibile sviluppo di complicanze, in fase acuta, subacuta e a distanza dall'evento ischemico in relazione agli esiti neurologici dello stesso. Le complicanze aumentano il rischio di una prognosi sfavorevole. Possono essere suddivise in mediche e neurologiche in senso stretto. Il tasso di complicanze mediche è alto;¹³⁻¹⁷ molte di esse sono prevenibili con un miglioramento globale della cura e l'utilizzo di protocolli medici e infermieristico-assistenziali. Fra le più serie complicanze mediche possono annoverarsi i processi broncopneumonici, l'infezione delle vie urinarie, il sanguinamento del

tratto gastrointestinale, l'infarto del miocardio, le crisi ipertensive e il tromboembolismo venoso. Nell'ambito delle complicanze neuro-internistiche si contemplano le alterazioni dello stato di vigilanza, la disfagia e l'insorgenza di crisi epilettiche.

In questa monografia analizzeremo alcune delle sopracitate complicanze, focalizzando l'attenzione sulla gestione diagnostico-terapeutica e, ove possibile, profilattica delle stesse.

Coma

Un precoce deterioramento delle funzioni neurologiche può verificarsi nella fase subacuta dell'ictus a seguito di svariati meccanismi. Cause strettamente neurologiche comuni includono un aumento della lesione infartuale, una sua trasformazione emorragica o lo sviluppo di edema cerebrale e possibile erniazione cerebrale in caso di ischemie cerebrali (come nella sindrome maligna dell'arteria cerebrale media), un aumento della lesione emorragica in caso di emorragia intraparenchimale, un'ischemia cerebrale secondaria al vasospasmo indotto da emorragia subaracnoidea. Tuttavia il peggioramento delle condizioni neurologiche spesso è secondario ad un'encefalopatia tossico-metabolica in presenza di complicanze di carattere internistico (disfunzione cardiovascolare, polmonare o renale, infezioni concomitanti, squilibri glicometabolici). Nel caso di peggioramento delle funzioni neurologiche secondarie a disturbi di carattere internistico, la diagnostica e la terapia dovranno essere mirate a seconda della specifica condizione morbosa riscontrata.

Per quanto invece riguarda le complicanze intracraniche e lo sviluppo di edema cerebrale si sottolinea la necessità di una terapia neurochirurgica solo nei casi di sindrome maligna della cerebrale media in pazienti selezionati (emicraniectomia decompressiva), nei casi di infarti cerebellari con idrocefalo ostruttivo (ventricolostomia con o senza craniectomia decompressiva suboccipitale) o nel caso di ematomi intraparenchimali con esteso effetto massa, come approccio seguente alla terapia medica qualora inefficace. Le linee guida SPREAD¹⁸ suggeriscono l'utilizzo, solo in caso di emergenza e rapido deterioramento cognitivo, di furosemide 40 mg e.v. Per il trattamento farmacologico prolungato, sebbene con una debole evidenza a favore (mancando trial randomizzati controllati o grandi studi osservazionali a supporto), è possibile utilizzare i diuretici osmotici (in primis, mannitolo 1,5-2,0 g/kg come soluzione al 20% [7,5-10 ml/kg] in 30 minuti dopo esecuzione di dose test; nei pazienti che non rispondono con la produzione di oltre 100 ml di urine/ora, non superare i 500 ml di Mannitolo 20% nelle 24 ore) o il glicerolo al 10% (250 mL in 30-60 min, ogni 6 ore), con monitoraggio dell'emocromo

(per il rischio di emolisi) e della sodiemia. La durata della terapia non deve essere superiore a 5 giorni (possibile fenomeno del rebound). Derivando evidenze relative alla gestione dell'ipertensione endocranica in corso di emorragia cerebrale post-traumatica, vengono consigliati (in caso di emorragia cerebrale spontanea), inoltre: i) il posizionamento della testa sollevata di 30° dal piano del letto; ii) l'infusione di soluzione salina ipertonica; iii) l'iperventilazione: l'ipocapnia causa vasocostrizione cerebrale, a sua volta responsabile di una riduzione della pressione endocranica in 30'.

Nelle linee guida AHA-ASA 2019,⁸ viene raccomandato (classe di raccomandazione 2A) l'utilizzo di terapia osmotica in pazienti con criteri clinici di deterioramento neurologico da edema cerebrale. La stessa classe di raccomandazione è riservata all'induzione di iperventilazione moderata con target di pCO₂: 30-34 mm Hg, che si è dimostrata in realtà valida nella riduzione della ipertensione endocranica in caso di trauma.

È inoltre sconsigliato l'utilizzo di barbiturici o di ipotermia per il trattamento di edema cerebrale o l'utilizzo di steroidi, soluzioni glucosate e nitrati in fase acuta di ictus perché possono indurre edema cerebrale.

Crisi ipertensiva

La gestione ottimale in fase acuta di ictus ischemico o emorragico è stata oggetto di controversie.

I benefici a lungo termine della terapia antipertensiva non coincidono con il dato di fatto che, in acuto, una riduzione della pressione arteriosa possa creare più danni che benefici. Abbassare la pressione in corso di trombectomia si è dimostrato controproducente, per cui in diversi studi una pressione sistolica fra 140 e 160 mmHg è ritenuta favorevole. Analogamente, in corso di emorragia cerebrale intraparenchimale lo studio ATACH (*Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage*) II ha evidenziato più alti tassi di deterioramento neurologico ed eventi avversi cardiologici e nefrologici nei pazienti sottoposti ad una strategia di riduzione della pressione arteriosa più aggressiva, inoltre non dimostrando benefici della stessa sulle dimensioni dell'ematoma o sulla clinica del paziente.

Analizziamo la gestione della terapia antipertensiva in fase acuta di ictus, distinguendo l'ictus ischemico da quello emorragico. Nei pazienti con ictus ischemico la pressione a valle del vaso ostruito è bassa e i vasi a valle dell'ostruzione risultano dilatati. Il flusso in questi ultimi sembra dipendere dalla pressione arteriosa sistemica. La pressione arteriosa in fase acuta di ictus è generalmente elevata. Le cause possono risiedere in uno stato di ipertensione cronica, nella risposta simpatica acuta o in altri meccanismi mediati dall'ictus. In molti casi, infatti, la pressione arteriosa sostenuta serve al mantenimento di una pressione di perfusione nella cosiddetta penombra ische-

mica, preservando da ulteriore peggioramento neurologico. Lo studio MAPAS ha evidenziato come un target di pressione sistolica compresa fra 161 e 180 mmHg conduceva ad un miglior outcome clinico se confrontato con valori superiori o inferiori.¹⁹ L'abbassamento della pressione arteriosa sistemica nelle prime 24 ore dall'esordio dell'ictus ischemico è stata associata ad un deterioramento clinico in diversi studi osservazionali.²⁰⁻²²

Una trattazione a parte merita il controllo della pressione nei soggetti con ictus ischemico candidati a trombolisi endovenosa. In questi, il trattamento può essere cominciato solo se la pressione sistolica è inferiore o uguale a 185 mmHg e la diastolica a 110 mmHg. Il monitoraggio nelle successive 24 ore deve prevedere che il target pressorio da mantenere sia 180/105 mmHg. Nei casi non candidabili a trombolisi, la pressione in acuto non deve essere trattata ad eccezione di sistolica superiore a 220 mmHg o diastolica superiore a 120 mmHg. Altre eccezioni riguardano un concomitante infarto del miocardio, scompenso cardiaco, dissezione aortica, encefalopatia ipertensiva o condizione di pre-eclampsia/eclampsia.

Nei pazienti con emorragia cerebrale intraparenchimale con una pressione sistolica compresa fra 220 e 150 mmHg, è indicata la terapia con target di 140 mmHg, ritenuto sicuro e migliorativo nel senso dell'outcome neurologico.²³ Per pressioni superiori a 220 mmHg, le stesse linee guida suggeriscono una terapia endovenosa aggressiva con monitoraggio ogni 5 minuti e target compreso fra 140 e 160 mmHg. Nei pazienti con emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma le linee guida²⁴ consigliano di mantenere una pressione sistolica inferiore a 160 mmHg ed una media inferiore a 110 mmHg, evitando tuttavia l'ipotensione. Ciò perché, essendo la pressione di perfusione cerebrale uguale alla differenza fra la pressione arteriosa media e la pressione intracranica, si rischierebbe di indurre un infarto cerebrale da ipotensione. Poiché la misurazione della pressione intracranica in acuto potrebbe risultare impraticabile, un buon surrogato che guidi la scelta di non procedere con l'abbassamento della pressione può essere rappresentato dal livello di coscienza: in caso di pazienti svegli, abbassare la pressione al di sotto di 140 mmHg potrebbe ridurre il rischio di risanguinamento; in caso contrario, astenersi dalla terapia antipertensiva potrebbe proteggere dallo sviluppo di infarti.

La scelta del farmaco da utilizzare dipende dal valore della pressione da controllare, quindi dalla rapidità con cui procedere all'abbassamento dello stesso nonché dalla clinica del paziente.

In genere si dovrebbero evitare i nitrati per il rischio di indurre edema cerebrale (in quanto vasodilatatori); fra i farmaci suggeriti¹⁸ vi sono il labetalolo e l'urapidil per via parenterale nelle situazioni in cui è

richiesto un più rapido controllo dell'ipertensione arteriosa. L'utilizzo della nifedipina sublinguale è controindicato per la sua eccessiva rapidità d'azione.

Iperpiressia e complicanze infettive

Il 40-61% dei pazienti con ictus, sia emorragico sia ischemico, sviluppa febbre. Questi pazienti, a 10 giorni dall'esordio dei sintomi, hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti normotermici.^{25,26} Dati sperimentali suggeriscono che un'alta temperatura corporea, correlata o meno ad agenti infettivi, è correlata alla gravità iniziale dell'ictus, alle dimensioni della lesione, mortalità ed esito neurologico. Cause non infettive di rialzo termico in corso di ictus possono essere la necrosi massiva in caso di ictus severi e la successiva liberazione di pirogeni endogeni. In caso di emorragie cerebrali, la liberazione di prodotti di degradazione dell'emoglobina, come l'eme, risulta essere responsabile dell'innalzamento termico.²⁷ Dati clinici supportano l'evidenza che una temperatura corporea superiore a 37,5° C correla con una prognosi peggiore.²⁶ Questa evidenza è stata confermata da una metanalisi che ha mostrato come una temperatura corporea più alta in corso di ictus è associata a maggiore morbilità e mortalità rispetto ai pazienti normotermici, indipendentemente dalla causa dell'iperpiressia.^{28,29}

Nelle linee guida AHA-ASA⁸ si esplicita la necessità di identificare e trattare fonti di ipertermia (intesa come $T > 38^{\circ}\text{C}$), con classe di raccomandazione I.

Nelle linee guida italiane¹⁸ vi è il suggerimento di mantenere la temperatura corporea al di sotto di 37°C preferibilmente con correzione farmacologica mediante utilizzo di paracetamolo (raccomandazione debole a favore di grado D). L'European Stroke Initiative ha proposto come valore di riferimento per iniziare a trattare l'ipertermia il valore di 37,5°C.

Sempre nelle AHA-ASA 2019 si sottolinea la mancanza di dati definitivi circa il beneficio dell'utilizzo dell'ipotermia nei soggetti con ictus in fase acuta (classe di raccomandazione II).

Nell'ambito delle complicanze infettive, sono di rilevante importanza le polmoniti e le infezioni urinarie. Le prime si sviluppano dal 4 al 10% dei pazienti con ictus.^{14,16,18,30,31} La loro presenza è associata ad una più alta mortalità e ad una prognosi peggiore a lungo termine. Fattori di rischio per lo sviluppo di polmoniti ictus-correlate sono l'età, la disartria, la disfagia, l'afasia, il deterioramento cognitivo, l'utilizzo di antagonisti dei recettori H2 e inibitori della pompa protonica.³²⁻³⁵ L'aspirazione di liquidi o particelle solide esogene o di secrezioni endogene provenienti dalla cavità orale o dal naso-faringe ne è causa in circa il 60% dei pazienti con ictus.

Tale aspirazione dipende, in questa tipologia di pa-

zienti, dalla disfagia conseguente allo stroke ovvero da un alterato stato di vigilanza che compromette il riflesso della tosse e la chiusura della glottide. Misure di prevenzione in tal senso possono essere rappresentate dalle strategie già elencate nella sezione dedicata alla disfagia. Accanto ad esse, è importante: i) adottare misure di mobilitazione precoce nel caso di pazienti stabili da un punto di vista neurologico ed emodinamico; ii) Evitare l'utilizzo di farmaci inibitori dell'acidità gastrica nei pazienti non a rischio di ulcere gastriche da stress.

L'utilizzo di profilassi antibiotica non si è rivelata efficace nel prevenire le polmoniti post-stroke o di migliorarne l'outcome^{36,37} e non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di riduzione della mortalità. In ambito geriatrico altre misure sono state proposte (manovre di posizionamento, misure di igiene orale, l'alimentazione mediante sondino, la vaccinazione anti-pneumococcica e anti-influenzale), tuttavia la loro efficacia non è stata valutata in trial clinici nei pazienti con ictus.

Per ciò che riguarda la terapia medica, il gruppo ISO-SPREAD¹⁸ suggerisce iniziale terapia empirica a base di aminopenicillina protetta, cefalosporina di II o III generazione o carbapenemico (ertapenem). In caso di allergia alle β -lattamine, è indicato l'utilizzo di un fluorochinolone, tenendo comunque in conto l'effetto di abbassamento della soglia convulsiva di tale classe di antibiotici. È opportuno associare a tutte queste molecole un agente antianaerobio. In caso di polmoniti ad esordio tardivo è consigliata una monoterapia con meropenem o un'associazione tra il cefepime ed un aminoglicoside. Considerato il possibile ruolo eziologico di *S. aureus* e la sua frequente meticillino-resistenza, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce aggiungere alla terapia già indicata un glicopeptide o il linezolid. Il trattamento antibiotico, da effettuare per 7-14 giorni a seconda dell'agente isolato è da protrarsi per 14-21 giorni in caso di coinvolgimento multilobare, cavitazioni o gravi condizioni di base.

I risultati delle colture potranno ovviamente indirizzare eventuali modifiche terapeutiche in base all'antibiogramma.

Per quanto riguarda le infezioni delle vie urinarie, esse si verificano dall'11 al 15% dei pazienti con ictus fino a 30 mesi successivi all'acuzie¹³ e ne rappresentano una seria complicanza con ospedalizzazione e morte nell'1% di questi casi.¹⁴ In una metanalisi, i principali fattori di rischio erano rappresentati da sesso femminile, età avanzata, un elevato punteggio alla mRS e un volume post-minzionale superiore a 100 mL.³⁸

La ricerca di un'infezione delle vie urinarie va fatta in caso si manifestino segni di infezione (ad es. febbre o leucocitosi), nei casi di sintomi suggestivi (disuria, urgenza o poliuria, dolore sovrapubico o al fianco) o di uno stato di vigilanza alterato.

È pratica comune posizionare cateteri vescicali nei pazienti con ictus acuto in relazione alla loro immobilità, incontinenza/ritenzione urinaria o semplicemente comodità. Va tuttavia sottolineato come questa pratica rappresenti un importante fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle vie urinarie, e che tale rischio è direttamente proporzionale alla durata del posizionamento stesso.³⁹ Misure preventive possono essere rappresentate dall'utilizzo di cateteri esterni o cateterizzazioni intermittenti, sebbene manchino dati a supporto della loro efficacia in tal senso.

La terapia iniziale è empirica e basata sulla prescrizione di una penicillina semisintetica protetta o, in pazienti allergici, di un fluorochinolone. Nei casi gravi si potrà associare un aminoglicoside. Patogeni multi-resistenti potranno essere trattati con carbapenemici (bacilli gram-negativi), glicopeptidi (cocchi gram-positivi), echinocandine (miceti).¹⁸

È da sottolineare come, in caso di riscontro di batteriuria asintomatica in pazienti con catetere vescicale, il trattamento antibiotico NON è indicato, salvo l'eccezione di pazienti gestanti o in attesa di procedure urologiche che prevedano sanguinamento mucosale.⁴⁰

Per quanto riguarda l'iperpiressia in relazione a sindrome da immobilità e sviluppo di piaghe da decubito, grave complicanza dell'ictus acuto associata ad un'aumentata mortalità, specie nei soggetti obesi, diabetici e iponutriti, le linee guida SPREAD¹⁸ suggeriscono una terapia antibiotica solo in presenza di un'estesa cellulite, di segni e sintomi di sepsi e di positività delle emocolture. Tale antibiotico-terapia dovrà essere ad amplissimo spettro, includendo principi attivi verso i cocchi gram-positivi multiresistenti (stafilococchi meticillino-resistenti o enterococchi vancomicina-resistenti riscontrate alle indagini microbiologiche), come il linezolid, la tigeciclina, la daptomicina. Le indicazioni andranno comunque riconsiderate tenendo conto dell'aumentata incidenza intraospedaliera delle infezioni da Enterobatteriacee produttrici di carbapenemasi e da *Clostridium difficile*.

Turbe della deglutizione

La disfagia è una complicanza comune dello stroke e un fattore di rischio per sviluppare polmoniti ab ingestis. Si tratta essenzialmente di una disfagia oro-faringea quale disturbo della deglutizione del tratto digestivo alto sia di sostanze esogene sia di secrezioni endogene.

L'incidenza di disfagia in pazienti con ictus è risultata più bassa se identificata mediante test di screening.⁴⁰⁻⁴⁵ È dunque fondamentale una valutazione della deglutizione mediante bolo liquido all'atto dell'ammissione in reparto prima di somministrare cibo o farmaci per os.

Una revisione sistematica del 2012⁴⁶ ha eviden-

ziato come la tosse o la modifica della voce durante il test di screening con acqua abbia una sensibilità da bassa a moderata a fronte di una specificità molto alta nel predire il rischio di aspirazione. La strategia dell'iniziale *'nihil per os'* e modifiche dietetiche successive al riscontro di alto rischio di aspirazione possono rappresentare un primo approccio al problema, associate comunque ad una corretta idratazione intravenosa per mantenere equilibrato il volume circolante efficace. Qualora la disfagia persistesse, se si fosse in condizione di un alterato stato di vigilanza o se ci fosse la necessità di ventilazione meccanica, il paziente dovrebbe ricevere nutrizione e idratazione per via enterale mediante sonde nasogastriche entro sette giorni⁸ (idealmente entro 48 ore dall'esordio dell'ictus o anche prima se vi è necessità di somministrare farmaci per via orale). Il posizionamento di PEG è da prendere in considerazione nei casi in cui non si prevede recupero della disfagia oltre le due/tre settimane dall'esordio dell'ictus.⁸ Tali strategie devono sempre essere coadiuvate da procedure logopediche e riabilitative.

Crisi epilettiche

L'ictus è la più comune causa di crisi epilettiche ed epilessia negli adulti di età superiore ai 35 anni.⁴⁷ In uno dei più grandi studi prospettici, crisi epilettiche post-ictus si verificavano nell'8,9% dei casi di ictus emisferico (di questi, nell'8,6% degli ictus ischemici e nel 10,6% degli emorragici).⁴⁸ Di questi, tuttavia, solo il 2,5% sperimentava una ricorrenza delle crisi nei 9 mesi successivi all'ictus. Nello stesso studio, si evidenziava come crisi epilettiche nelle prime 24 ore si verificavano nel 43% dei pazienti. La patogenesi di queste crisi epilettiche precoci può risiedere nelle alterazioni ioniche locali che si verificano nell'area danneggiata con successivo rilascio di neurotrasmettitori eccitotossici.⁴⁹ Di contro, un esito permanente cerebrale altera in maniera persistente l'eccitabilità neuronale di quell'area, costituendo un focus responsabile dell'insorgenza di un'epilessia lesionale tardiva, specie nei soggetti con una ricorrenza di crisi maggiore a distanza dall'evento acuto.⁵⁰

Il fattore di rischio più consistente per lo sviluppo di crisi epilettiche in acuto e a distanza è rappresentato da lesioni estese o con localizzazione corticale.⁵¹⁻⁵⁴

Comunemente le crisi sono ad esordio focale, con frequente secondaria generalizzazione specie nei pazienti con esordio tardivo. Data la frequenza relativamente bassa di recidiva delle crisi dopo l'ictus e mancando predittori assoluti di sviluppo di un'epilessia post-stroke, la decisione riguardo una eventuale terapia è difficile e va considerata caso per caso, mancando studi a supporto di uno specifico trattamento antiepilettico, tuttavia considerando che generalmente la monoterapia è efficace.

Per quanto riguarda la terapia delle crisi in fase acuta, non è consigliata la terapia a scopo profilattico o in caso di crisi isolate. Una raccomandazione forte a favore è invece sostenuta per la terapia antiepilettica in caso di crisi ripetute, anche ricercando crisi infracliniche con monitoraggio EEG in caso di peggioramento clinico non sostenuto da altre cause. La terapia sarà decisa in base alle caratteristiche cliniche del paziente e alle sue comorbidità.^{8,18}

Tromboembolismo venoso (TEV)

Il rischio di TEV, inteso come trombosi venosa profonda (TVP) prossimale ed embolia polmonare (EP), è elevato nei primi tre mesi dall'esordio di un ictus, in parte per l'immobilità successiva al danno ischemico cerebrale.^{55,56}

La prevalenza di TVP sintomatica dopo ictus va dall'1 al 10%;⁵⁷⁻⁶¹ la prevalenza della sua forma asintomatica anche maggiore. Il suo sviluppo può verificarsi già a partire dalla seconda giornata, con un picco di incidenza fra il secondo e settimo giorno.⁵⁵ È degno di nota il fatto che la TVP può svilupparsi, anche se con minore incidenza, anche a carico dell'arto non paritetico.

L'EP, spesso non associata ad una riconosciuta TVP, costituisce la causa di morte precoce dopo ictus nel 13-25% dei casi e la più comune causa di morte al suo picco di incidenza (dalle due alle quattro settimane dall'evento acuto).⁵⁵

Fattori di rischio per lo sviluppo di TVP sono la paresi, l'età avanzata, la severità dell'ictus con compromissione dello stato di coscienza, l'obesità e/o progressiva patologia venosa agli arti inferiori e l'immobilità.⁵⁹⁻⁶² Nella pratica clinica, come ausilio nella valutazione del grado di rischio tromboembolico, potrebbe essere utile l'applicazione di score specifici, come ad esempio il Padua score,⁶³ con contestuale valutazione del grado di rischio emorragico tramite l'IMPROVE score.⁶⁴

Tutti i pazienti con ictus in fase acuta e ridotta mobilità vanno valutati ai fini dell'eventuale profilassi del TEV. Si distinguono le seguenti situazioni differenziate:

1. Nei pazienti con ictus ischemico ad alto rischio di TVP,⁶³ in cui il beneficio della profilassi della TVP/EP è valutato superiore al possibile rischio di sanguinamento, è raccomandato l'uso di eparine a basso peso molecolare (LMWH) nel dosaggio suggerito come profilattico per le singole molecole (dalteparina 5000UI/die, enoxaparina 4000UI/die, nadroparina 3800 UI /die), oppure di eparina calcica non frazionata (UFH) 5000 UI×2 s.c.¹² A tal proposito va sottolineato che la profilassi del TEV con LMWH nel paziente con ictus ischemico acuto va associata all'ASA e non può essere da questa

sostituita.⁶⁵ Infatti, sebbene una metanalisi del 1994 avesse suggerito una riduzione di TEV del 20% utilizzando ASA confrontato al placebo o a nessun trattamento,⁶⁶ tutti gli studi successivi hanno mostrato o un non significativo beneficio o l'inferiorità dell'ASA rispetto alle LMWH.⁶⁷ Le linee guida per la 'Prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato' elaborate dalla Siset (Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e Trombosi) (ultima revisione 2007), nel capitolo sullo stroke, riportano che la contemporanea assunzione di UFH a basse dosi (5000 × 2/die) per la prevenzione del tromboembolismo venoso e di acido acetilsalicilico a dosi non superiori a 300 mg die per la prevenzione della recidiva di ictus ischemico non fosse associata ad un aumento del rischio emorragico.^{68,69} Anche per le LMWH analizzate (dalteparina, enoxaparina e nadroparina) non sembrava esservi un significativo incremento degli eventi emorragici cerebrali con le dosi basse (≤ 6000 UI/die o ≤ 86 UI/kg/die). Gli Autori concludono dunque che UFH e LMWH a dosi profilattiche sono raccomandate per prevenire il tromboembolismo venoso nel paziente affetto da ictus ischemico e allettato (preferendo le LMWH alle UFH per i motivi già esposti) iniziando il trattamento, se possibile, entro 48 ore dall'evento acuto ed escludendo i pazienti con evidenza neuroradiologica di infarcimento emorragico e/o lesione ischemica particolarmente estesa. Ad oggi non esistono criteri neuroradiologici definiti che guidino la scelta di intraprendere una profilassi medica del TEV. La pratica clinica ed il buon senso ci indicano, comunque, che il loro utilizzo è più facilmente associato a complicanze emorragiche cerebrali nei pazienti con concomitante trauma cranico. D'altra parte, diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo in profilassi delle LMWH già a partire dalle 48 ore dall'evento acuto, a fronte di una grande riduzione nel rischio di TEV, non si associa a sanguinamenti clinicamente rilevanti.⁷⁰⁻⁷² Negli studi esaminati,^{68,69} la presenza di infarcimento emorragico rappresentava un criterio di esclusione dagli stessi. Il rischio di un incremento del sanguinamento in caso di emorragia cerebrale (elemento a sfavore della terapia medica di profilassi) può essere suggerito dalla presenza di spandimento di mezzo di contrasto nel contesto dell'ematoma ('spot sign') nell'angioTC dei vasi intracranici iniziale, da una ipertensione arteriosa non controllata e da un grande volume ab initio dell'ematoma).

2. Alternativa da percorrere nei pazienti emorragici ad alto rischio per TVP⁷³ o nei pazienti ischemici nei quali la terapia medica con eparina è considerata a rischio o non praticabile (per esempio i TIA

o i minor stroke (NIHSS ≤ 3) in cui si è intrapresa la doppia antiaggregazione o i pazienti che, per altra indicazione, sono già in trattamento con anti-coagulanti oppure i pazienti con trasformazione emorragica sintomatica del focolaio ischemico cerebrale) sono i dispositivi a compressione pneumatica intermittente (CPI), da posizionare entro le 72 ore dall'esordio dell'ictus, come evidenziato dal trial CLOTS3.⁸

3. Controindicazioni alla CPI sono rappresentate dall'ischemia degli arti inferiori da malattia vascolare periferica, presenza di ulcere cutanee, dermatiti, edema severo dell'arto o in caso di TVP confermata (motivo per il quale conviene eseguire un eco-color-Doppler venoso degli arti inferiori prima del posizionamento del device, specie nei pazienti che sono rimasti a letto o sono ipomobili da più di 72 ore), per evitare che possano embolizzare frammenti dal trombo in situ a causa della CPI. Cautela al suo utilizzo va riservata ai pazienti con scompenso cardiaco o stato confusionale, quest'ultimo a causa di possibilità di cadute e lesioni se il paziente non è supervisionato.⁷⁴
4. Nel caso di pazienti ischemici sottoposti a trombolisi endovenosa, la profilassi della TVP può effettuarsi con la CPI già all'ingresso in reparto, riservando la terapia anticoagulante a dosaggio profilattico a partire dalle 24 ore dalla trombolisi, solo nei pazienti in cui si valuta il rischio di TVP maggiore rispetto al verificarsi di complicanze emorragiche cerebrali e/o sistemiche.¹¹
5. L'uso di calze elastiche a compressione graduata non è raccomandato per la profilassi della TVP in pazienti con ictus.^{18,74}
6. In pazienti non a rischio elevato di TVP, l'utilizzo routinario di eparina non è raccomandato perché comporta un bilancio inaccettabile fra beneficio e rischio di complicanze emorragiche intracerebrali e/o sistemiche.

La durata della profilassi, farmacologica o meccanica, della TVP dipende dal periodo di riacquisizione di una adeguata mobilità.^{68,75}

Per ciò che riguarda il trattamento di una TVP o EP accertate, stabilizzato il paziente da un punto di vista respiratorio ed emodinamico nel caso di EP, la decisione di intraprendere la terapia anticoagulante va valutata caso per caso, considerato il rischio di trasformazione emorragica degli ictus ischemici e dell'espansione del focolaio emorragico o di risanguinamento in caso di ematoma cerebrale, bilanciando tale rischio con i benefici di una precoce ed adeguata terapia anticoagulante. Un dosaggio pieno di anticoagulante potrebbe essere appropriato in caso di ictus di piccole o moderate dimensioni, ma è generalmente da evitare nelle prime una/due settimane dopo un ictus esteso.¹⁸

Per pazienti con un rischio alto di sanguinamento e una TVP prossimale, una TVP sintomatica distale o un'EP con stabilità emodinamica è indicato il posizionamento di un filtro cavale.

In caso di EP severa e concomitante controindicazione all'anticoagulazione/trombolisi, un intervento di embolectomia può essere suggerito se disponibile.

Bibliografia

1. Sudlow CL et al. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 1997 Mar; 28(3):491-9
2. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 9
3. Bray et al; Associations between the organization of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 346:f2827
4. Alberts M.J. et al, Formation and Function of Acute Stroke-Ready Hospitals within a Stroke System of care recommendations from the Brain Attack Coalition. *Stroke*. 2013;44:3382-3393.
5. Emberson J et al, Effect of treatment delay , age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384:1929-35;
6. Molina C.A. and Saver J.L. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke; *Stroke* 2005; 36:2311-2320
7. Reeves MJ et al, Acute stroke care in the US: results from four pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke registry ,*Stroke*. 2005 Jun; 36 (6): 1232-40
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50
9. Del Zoppo GJ et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator . A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association . *Stroke* 2009; 40:2945
10. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force: Levine SR et al. Review, historical context and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013; 44:2500
11. Demaerschalk BM et al Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke* 2016; 47: 581
12. Hacke W et al Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317
13. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000; 31:1223.
14. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *RANTTAS Investigators*. *Stroke* 1998; 29:447.
15. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke* 2008; 39:414.
16. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, et al. In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients. *Stroke* 2011; 42:3214.
17. Hong KS, Kang DW, Koo JS, et al. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2008; 15:1324.
18. LINEE GUIDA ISO-SPREAD- versione luglio 2016
19. Nasi LA et al, Early manipulation of arterial Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke (MAPAS):Results of a Randomized controlled Trial, *Neurocrit Care* , 2019; 30 (2):372
20. Oliveira-Filho J et al, Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset, *Neurology*. 2003; 61 (8) 1047
21. Vıcek M et al, Association between course of blood pressure within the first 24 hours and funzionale recovery after acute ischemic stroke *Ann Emerg Med*. 2003; 42 (5) 619
22. Castillo J et al, Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome *Stroke* 2004; 35 (2) 520
23. Hemphill JC. 3rd et al, Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a guideline for Healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2015 Jul; 46 (7):2032-60
24. Connolly ES Jr at al, Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke* 2012 Jun; 43 (6): 1711-37
25. Azzimondi G et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*. 1995; 26:2040-3
26. Kumral E et al. Effect of etiology and topography of lesion on body temperature at stroke onset . *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001; 10:150-6
27. Walentinowicz K. et al. Role of prostaglandins in heme-induced-fever. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 (Suppl 8):73-82
28. Hajat C et al, Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients, *Stroke* . 2000; 31:410-4
29. Greer DM et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39:3029-35.
30. Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011; 77:1338.

31. Kim BR, Lee J, Sohn MK, et al. Risk Factors and Functional Impact of Medical Complications in Stroke. *Ann Rehabil Med* 2017; 41:753.
32. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003; 34:975.
33. Dziewas R, Ritter M, Schilling M, et al. Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:852.
34. Sellars C, Bowie L, Bagg J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2007; 38:2284.
35. Herzig SJ, Dougherty C, Lahoti S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. *Ann Neurol* 2014; 76:712.
36. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015; 385:1519.
37. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015; 386:1835.
38. Yan T, Liu C, Li Y, et al. Prevalence and predictive factors of urinary tract infection among patients with stroke: A meta-analysis. *Am J Infect Control* 2018; 46:402.
39. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am* 1999; 26:821.
40. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clinical practice Guideline for the management of asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:e83
41. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36:2756.
42. Mann G, Hankey GJ. Initial clinical and demographic predictors of swallowing impairment following acute stroke. *Dysphagia* 2001; 16:208.
43. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing disorders following acute stroke: prevalence and diagnostic accuracy. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:380.
44. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke* 2016; 11:399.
45. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005; 36:1972.
46. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke* 2012; 43:892.
47. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453.
48. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57:1617.
49. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59:195.
50. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990; 237:166.
51. Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013; 44:605.
52. Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005; 46:1246.
53. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:1769.
54. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996; 5:185.
55. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32:262.
56. Rinde LB, Småbrekke B, Mathiesen EB, et al. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
57. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology* 1998; 50:1683.
58. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569.
59. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke* 2004; 35:2320.
60. Dennis M, Mordi N, Graham C, et al. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *J Thromb Haemost* 2011; 9:2193.
61. Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Rate of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during the care continuum in patients with acute ischemic stroke in the United States. *BMC Neurol* 2013; 13:17.
62. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I—incidence and predisposing factors. *Br Med J* 1976; 1:1178.
63. Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450
64. Decousus H et al, Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011 Jan; 139 (1):69-79.
65. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e601S.
66. Collins R et al. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomized trials. *Antiplatelet Tialists' Collaboration*. *BMJ* 1994;309:1215
67. Karthikeyan G et al. Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009;146:142

68. Sandercock P, Counsell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, CD000119.
69. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2007;119(3):265-74
70. Sherman DG et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet* 2007; 369:1347
71. Diener HC et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT trial. *Stroke* 2006; 37:139.
72. Shorr AF et al. Differences between low-molecular weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a meta-analysis. *Chest* 2008;133:149
73. Steiner T et al European Stroke Organization (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9:840-855
74. Dennis M et al European Stroke Organization (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 2016, vol I(I) 6-19
75. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47:e98.

**APPENDIX:
SCHEMA DI VALUTAZIONE DELL'ICTUS CEREBRI PER LA TROMBOLISI**

NOME E COGNOME DEL PAZIENTE:

DATA DI NASCITA:

ICTUS AL RISVEGLIO/NON DATABILE: invio a centro Stroke di II livello per neuro-immagini avanzate

Criteri inclusione	SI	NO
Età \geq a 18 anni		
Deficit neurologico acuto focale con esordio accertabile < 4,5 ore		
Criteri esclusione		
Ictus ischemico o severo trauma cranico nei precedenti 3 mesi		
Precedente emorragia intracranica		
Neoplasia cerebrale intra-assiale		
Neoplasia o emorragia gastrointestinale nei precedenti 21 giorni		
Interventi di neurochirurgia (intracranica o spinale) nei precedenti 3 mesi		
Emorragia intracranica alla TC cerebrale		
Sospetto clinico di emorragia subaracnoidea, anche se TC cranio normale		
Sanguinamento in atto		
Sospetto di endocardite infettiva		
Sospetto di dissezione aortica concomitante		
Piastrinopenia <100.000/mm ³ , PT-INR>1,7 o PT>15 sec o a-PTT>40 sec		
TAO con PT-INR>1,7 o PT>15 sec o a-PTT>40 sec		
Dosi terapeutiche (NON profilattiche) di eparina a basso peso molecolare nelle 24 ore precedenti l'insorgenza dei sintomi		
Trattamento con DOAC ⁽¹⁾		
Presenza di emorragia cerebrale		
Presenza di franca lesione ipodensa ⁽²⁾		
Iperensione arteriosa persistente (sistolica \geq a 185 o diastolica \geq a 110 mmHg)		

⁽¹⁾Trattamento concomitante con inibitori diretti della trombina (dabigatran) o del fattore X attivato (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) **CONTROINDICA LA TROMBOLISI IN PRESENZA DI:**

1. Alterazioni di a-PTT, INR, ECT (tempo di coagulazione all'ecarina) e dTT (tempo di trombina diluito o Hemoclot) per dabigatran, dosaggio dell'attività del fattore X attivato (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
2. Assunzione entro 48 ore del DOAC e funzionalità renale alterata

Possibile l'utilizzo di Idarucizumab in caso di assunzione di Dabigatran per poi procedere alla trombosi sistemica (linee guida EHRA 2018)

⁽²⁾NON costituiscono controindicazione radiologica segni precoci di ischemia quali la perdita di differenza sostanza bianca/grigia, appiattimento delle circonvoluzioni

Situazioni particolari di cautela (valutare rapporto rischio-beneficio)

- Segni 'minori' e isolati o in rapido spontaneo miglioramento (pazienti con deficit neurologico persistente potenzialmente disabilitante – emianopsia, afasia, estinzione visiva o sensitiva, paresi contro-gravità o qualsiasi deficit il cui NIHSS corrispondente sia >5- devono essere trattati in assenza di controindicazioni)
- Glicemia < 50 mg/dl o >400 mg/dl: possibili 'stroke mimics': corretta la glicemia, se il deficit neurologico dovesse persistere, considerare la trombosi sistemica.
- Trauma serio (non cranico) nei precedenti 14 giorni
- Anamnesi patologica remota positiva per sanguinamento gastrointestinale o genitourinario (dimostrato un piccolo incremento del rischio di sanguinamento da Alteplase in questi casi)
- Chirurgia maggiore (non cranica o spinale) nei precedenti 14 giorni

- Esordio clinico con crisi epilettica: se l'evidenza clinica e alle neuroimmagini sono suggestivi di ictus e non di paralisi post-critica si può procedere con la trombolisi sistemica.
- Gravidanza e puerperio entro i 14 giorni: Alteplase può essere somministrato se i benefici previsti in relazione all'ictus moderato-severo superano il rischio di sanguinamento uterino
- Puntura o trauma in sede arteriosa/venosa non comprimibile nei precedenti 7 giorni (ad esempio parto, puntura di vena succlavia o giugulare, cateterismo per posizionamento pace-maker o defibrillatore, cateterismo arteria polmonare, sostituzione valvolare per via percutanea, cateterismo per dialisi); si precisa che la rachicentesi nei 7 giorni precedenti NON rappresenta una controindicazione.
- Aneurisma intracranico non trattato e non rotto di dimensioni \geq a 10 mm è controindicazione
- Malformazione vascolare intracranica non trattata: dati di letteratura non omogenei
- STEMI nei 3 mesi precedenti aumenta il rischio di rottura di cuore; la trombolisi sistemica non è invece controindicata in corso di concomitante infarto del miocardio.
- Precedente m RS>2 (discutibile; vedi tabella sotto)
- L'uremia terminale non è una controindicazione alla trombolisi sistemica purchè l'a-PTT sia nella norma.
- Pericardite acuta ovvero trombi in atrio o ventricolo sinistri: valutare la gravità della disabilità che si prevede associata all'ictus (trombolisi ev da praticare se alta).
- Anamnesi positiva per sanguinamento retinico in retinopatia diabetica: qualora l'ictus sia correlabile ad una prevedibile grave disabilità, valutare l'opportunità di procedere con la trombolisi sistemica.
- Nel caso di neoplasie metastatizzate bisogna considerare l'aspettativa di vita (inferiore o superiore ai 6 mesi), l'assenza/presenza di rischio di sanguinamento e l'anamnesi positiva per recente chirurgia maggiore.

Modified Rankin Scale (m RS).

Score	Descrizione
0	Nessun sintomo
1	Nessuna disabilità significativa nonostante sintomi; è in grado di portare avanti i propri compiti ed attività in autonomia
2	Disabilità lieve (incapace di eseguire in autonomia tutte le precedenti attività della vita quotidiana, ma capace di eseguire le attività riguardanti la propria persona senza assistenza)
3	Disabilità moderata (richiede aiuto per più attività ma è capace di camminare senza ausilio)
4	Disabilità moderatamente severa (incapace di camminare senza assistenza e di eseguire i propri bisogni fisici senza assistenza)
5	Disabilità severa (confinato a letto, incontinente; necessita di costante attenzione e cure infermieristiche)
6	Morto

PAZIENTE CANDIDABILE? SE NO, PERCHÈ?

POSSIBILE TROMBECTOMIA?

(Trombolisi ev inefficace e/o occlusione di arteria carotide interna intracranica, arteria cerebrale media-tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore-tratto A1, arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore-tratto P1): Discutere con neuroradiologo interventista.

Lo shock in Area Critica di Medicina Interna

Mariangela Dagostino, Antonio Greco

Geriatra, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Classificazione ed eziopatogenesi

Lo shock può essere correttamente definito come uno stato di ipossia cellulare e tissutale, causato dalla riduzione nella disponibilità di ossigeno e/o dall'aumento del consumo di ossigeno o dall'utilizzo inadeguato dello stesso; è una condizione clinica inizialmente reversibile, ma necessita di riconoscimento e trattamento immediato al fine di prevenire la progressione verso la insufficienza multi-organo (MOF). Si tratta quindi di una condizione clinica potenzialmente letale di insufficienza circolatoria.

In base al meccanismo fisiopatologico, vengono identificate cinque categorie di shock, ognuna delle quali comprende forme di diversa eziologia (Figura 1).

Dal punto di vista *epidemiologico* lo shock settico, una forma di shock distributivo, è la forma più comune di shock tra i pazienti ricoverati in terapia sub-intensiva, seguito da shock cardiogeno e ipovolemico; lo shock ostruttivo è, invece, più raro.^{1,2} Ad esempio, in uno studio su 1600 pazienti ricoverati per shock indifferenziato, lo shock settico è stato diagnosticato nel 62% dei casi, lo shock cardiogeno nel 16%, lo shock ipovolemico nel 16%, altri tipi di shock distributivo nel 4% (ad esempio, shock neurogeno, anafilassi) e shock ostruttivo nel 2% dei casi.²

Dal punto di vista *fisiopatologico* lo *Shock Distributivo* si caratterizza per una grave vasodilatazione periferica dovuta a mediatori chimici della vasodilatazione, che variano a seconda delle diverse eziologie; lo *shock cardiogeno* è legato a patologie intracardiache determinanti insufficienza di pompa con conseguente riduzione della gittata cardiaca (CO). Le cause dell'insufficienza della pompa cardiaca possono

essere distinte in forme legate a deficit primitivo del ventricolo sinistro, forme legate ad aritmie o forme meccaniche legate principalmente ad anomalie valvolari. Lo *shock ipovolemico* è dovuto, invece, alla riduzione del volume intravascolare (cioè riduzione del precarico), che a sua volta riduce la CO; può essere distinto in emorragico e non emorragico. Lo *shock ostruttivo* è principalmente dovuto a cause extracardiache di deficit della pompa miocardica ed è spesso associato ad un difetto nell'output del ventricolo destro; le cause possono essere distinte in vascolari, come nel caso emblematico della embolia polmonare, e meccaniche, come, ad esempio, in tutte le condizioni occupanti spazio (pneumotorace, emotorace...). Tuttavia, al di là di questa distinzione eziologica, nella comune pratica clinica, molti pazienti possono presentare forme combinate di shock. Esempi:

- I pazienti con shock settico o pancreatite hanno principalmente uno shock di tipo distributivo (a causa degli effetti delle cascate infiammatorie sulla permeabilità vascolare e sulla vasodilatazione periferica); tuttavia, spesso hanno anche una componente ipovolemica (a causa della ridotta assunzione orale, perdite insensibili, vomito, diarrea) e una componente cardiogenica (a causa della depressione miocardica correlata all'infiammazione).
- I pazienti con cardiomiopatia sottostante possono presentare contemporaneamente caratteristiche dello shock ipovolemico (da iper-diuresi) e dello shock cardiogeno (da insufficiente meccanismo di compenso).
- I pazienti con gravi lesioni traumatiche possono presentare shock emorragico da perdita di sangue, nonché shock distributivo da SIRS o, in alcuni casi, embolia grassosa.
- I pazienti con trauma al midollo spinale possono presentare shock distributivo, dovuto a disfunzione autonoma correlata alla lesione, e shock cardiogeno da depressione miocardica.
- I pazienti con rottura di aneurisma della parete libera del ventricolo sinistro possono presentare shock cardiogeno per deficit primario di pompa, shock ostruttivo da tamponamento cardiaco (quando la perdita di sangue è contenuta dal sacco pericardico) e shock emorragico (quando la perdita

Corrispondente: Antonio Greco, Geriatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia.
E-mail: a.greco@operapadrepio.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):104-111

di sangue non è contenuta dal sacco pericardico).

- I pazienti con shock settico possono passare da uno stato di shock distributivo (bassa resistenza vascolare sistemica [SVR]) a uno stato di shock multifattoriale dopo una massiccia rianimazione che può indurre ad esempio una sdr compartimentale addominale o una sdr acuta del cuore destro.³⁻⁸

Il *meccanismo molecolare* principale alla base della fisiopatologia dello shock è rappresentato dalla ipossia cellulare,⁹⁻¹¹ la quale è in grado di determinare severe disfunzioni delle pompe ioniche delle membrane cellulari con perdita di sostanze intra-cellulari e conseguente disregolazione del pH intracellulare; si determinano, inoltre, riduzione dei livelli di ATP circolante, danni mitocondriali, disregolazione dell'ingresso di calcio, aumento dei ROS, danno del DNA cellulare. Tutti questi meccanismi biochimici, quando non adeguatamente corretti, progrediscono a livello sistemico, determinando essenzialmente 2 condizioni patologiche rilevanti: l'acidosi e la disfunzione endoteliale.^{11,12} Per tale motivo la misura-

zione dei livelli di lattati sierici rappresenta ad oggi un valido marcatore biochimico di ipoperfusione ed ipossia tissutale.¹³

Inquadramento clinico-diagnostico

Dal punto di vista *clinico* lo shock rappresenta un continuum fisio-patologico.^{10,14} È innescato da un insulto esterno, come un focus di infezione o una lesione, per poi progredire attraverso diverse fasi. Le prime fasi cliniche dello shock (pre-shock) sono più suscettibili alla terapia e hanno maggiori probabilità di essere reversibili, rispetto allo shock allo stadio terminale, che è spesso associato a danno irreversibile e morte. La fase di pre-shock può essere definita anche come shock compensato o shock criptico. È caratterizzata da risposte compensatorie alla ridotta perfusione tissutale;¹⁵ ad esempio, nel pre-shock ipovolemico precoce, una tachicardia compensatoria e una vasocostrizione periferica possono consentire ad

Distributivo	<i>Settico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gram positivi • Gram negativi • Funghi • Virus • Parassiti • Micobatteri
	<i>Non-settico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infiammatorio: SIRS, ustioni, trauma, pancreatite, post-IMA, post-rivascolarizzazione coronarica, post-arresto cardiaco; • Neurogenico: trauma cerebrali, danni spinali, anestesia; • Anafilattico: IgE-mediato (es: cibo, farmaci, insetti), IgE-indipendente, non-immunologico (indotto da calore o da esercizio fisico), idiopatico.
Cardiogenico	<i>Cardiomiopatico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio (coinvolgente >40% del ventricolo sinistro), infarto severo del ventricolo dx • Riacutizzazione di scompenso cardiaco • Cardiopatia dilatativa • Miocardio stordito dopo ischemia prolungata • Miocarditi • Contusioni miocardiche • Farmaco-indotto (es. beta-bloccanti)
	<i>Aritmogenico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tachiaritmie: fibrillazione e flutter atriale, tachicardie da rientro, tachicardie ventricolari, fibrillazione ventricolare; • Bradiaritmie: blocchi AV avanzati
	<i>Meccanico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Severe insufficienze/stenosi valvolari, rotture valvolari, difetti acuti della parete settale, rottura di aneurismi della parete, mixomi atriali
Ipovolemico	<i>Emorragico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Traumi, sanguinamenti gastrointestinali sanguinamenti intra-post operatori, pancreatiti emorragiche, sanguinamenti iatrogeni, sanguinamenti neoplastici, post-partum, sanguinamenti ginecologici
	<i>Non-emorragico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Perdite gastrointestinali (diarrea, vomito, drenaggi); perdite cutanee; perdite renali (eccessiva diuresi indotta da farmaci, diuresi osmotica, ipoadsteronismo); perdite nel terzo spazio/spazio extravascolare
Ostruttivo	<i>Vascolare polmonare</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Embolia polmonare emodinamicamente significativa, severa ipertensione polmonare
	<i>Meccanico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumotorace iperteso, emotorace, tamponamento cardiaco, pericardite costrittiva, cardiomiopatie restrittive severa iperinflazione dinamica, sindrome compartimentale addominale, compressione aortocavale
Forme miste		<ul style="list-style-type: none"> • Endocrine (es: insufficienza surrenalica, tireotossicosi, mixedema) • Metaboliche (es: acidosi, ipotermia)

Figura 1. Classificazione eziopatogenetica dello shock.

un adulto sano di essere asintomatico e preservare una pressione sanguigna normale, nonostante una riduzione del 10% del volume arterioso totale efficace. Pertanto, la tachicardia, un modesto cambiamento della pressione arteriosa sistemica (aumento o diminuzione) o una iperlattacidemia da lieve a moderata possono essere gli unici segni clinici di shock precoce.¹⁶ Potenzialmente, con una gestione tempestiva e appropriata, è possibile prevenire il deterioramento irreversibile. Durante la fase di shock propriamente detto, i meccanismi compensativi vengono sopraffatti e compaiono segni e sintomi di disfunzione d'organo, tra cui tipicamente tachicardia sintomatica, dispnea, irrequietezza, sudorazione, acidosi metabolica, ipotensione, oliguria. I segni e i sintomi della disfunzione d'organo corrispondono tipicamente a una significativa alterazione fisiopatologica.¹⁷⁻¹⁹ Ad esempio, nello shock ipovolemico, segni e sintomi clinici sono associati a una riduzione del 20-25% del volume di sangue arterioso e, nello shock cardiogeno, è richiesta una riduzione dell'indice cardiaco a meno di 2,5 L/min/m² prima che i segni ed i sintomi compaiono.¹⁹ In ultimo, la fase della disfunzione d'organo o fase dello shock progressivo porta a danni irreversibili agli organi, insufficienza multiorgano (MOF) fino all'exitus. Durante questa fase, si sviluppano tipicamente anuria ed insufficienza renale acuta, l'ipotensione diventa grave e resistente alla terapia, l'iperlattacidemia spesso peggiora e lo stato di irrequietezza evolve in ottundimento fino al coma. L'exitus è comune in questa fase dello shock.

Utilità dell'esame ecografico bedside

Oltre all'inquadramento clinico ed ai comuni esami di laboratorio, con i quali è possibile avvicinare il paziente con shock ed ipotizzare l'eziologia dello stesso, ad oggi esistono strumenti diagnostici estremamente utili, semplici da utilizzare e soprattutto rapidi, con i quali è possibile affinare la diagnostica in urgenza del paziente con shock. Tra questi un ruolo di assoluto rilievo è svolto sicuramente dalla POCUS (*Point Of Care UltraSonography*). Gli algoritmi di ecografia POC, tra cui l'ecografia rapida in shock (RUSH), l'ecografia cardiaca focalizzata (FOCUS) o la valutazione addominale e cardiaca con ecografia in shock (ACES), sono quelli più frequentemente utilizzati come strumenti diagnostici al letto del paziente con shock indifferenziato e ipotensione.²⁰⁻²³ Se disponibile, l'ecografia POC viene in genere utilizzata in pazienti in cui non è stata raggiunta una diagnosi empirica con valutazione clinica e di laboratorio o in quelli in cui l'imaging standard non è eseguibile in maniera sicura. I principali elementi clinici valutabili in urgenza con l'esame ecografico POC sono:

- Pericardio - l'ecografia cardiaca può rilevare un

versamento pericardico (striscia anecogena); il collasso atriale dx e cambiamenti reciproci del volume del ventricolo destro e sinistro durante le fasi respiratorie possono supportare la diagnosi di tamponamento cardiaco come causa di shock. In questi casi l'ecografia cardiaca può anche essere utilizzata per guidare la pericardiocentesi.

- Ventricolo sinistro - Un ventricolo sinistro (LV) dilatato con ridotta contrattilità può suggerire un deficit di pompa, ad esempio da dilatazione post-ischemica o da cardiopatia primitiva; al contrario, camere cardiache piccole ed un LV iperdinamico possono indicare shock distributivo da sepsi o ipovolemia.^{24,25}
- Ventricolo destro - La contrattilità del ventricolo destro ridotta (RV) può suggerire infarto miocardico destro; un aumento delle dimensioni del RV (ad es. rapporto RV / LV ≥ 1) può suggerire una embolia polmonare (PE) o ipertensione polmonare; possibile identificare rapidamente anche un eventuale trombo flottante.
- Vena cava inferiore - una vena cava inferiore (IVC) collassante alla fine della espirazione suggerisce ipovolemia. Un IVC dilatata può supportare una diagnosi di tamponamento cardiaco o PE.
- Spazio polmonare e pleurico - L'assenza di scorrimento della linea pleurica con gli atti respiratori supporta la presenza di uno pneumotorace. L'edema polmonare potrebbe essere suggerito dalla presenza di linee B. Un versamento pleurico (striscia anecogena o presenza di setti di fibrina) può supportare una diagnosi di empiema o emotorace e guidare la toracentesi.
- Cavità peritoneale - Evidenza di liquido peritoneale significativo può suggerire una fonte di perdita ematica ad esempio nel trauma o una potenziale fonte di infezione (ad es. peritonite batterica spontanea nel paziente con cirrosi).
- Aorta - L'ecografia POC può rilevare un aneurisma toracico o addominale o un lembo intimale in caso di dissezione dell'aorta.
- Vene prossimali degli arti inferiori - La mancanza di comprimibilità delle vene della coscia può essere indicativa di trombosi venosa profonda.

L'approccio diagnostico con ecografia POC è pratico, economico e non espone il paziente a radiazioni ionizzanti. Il suo principale vantaggio è rappresentato dalla rapidità nella valutazione di più organi, al fine di facilitare la diagnosi differenziale ed identificare una potenziale eziologia dello shock. Studi osservazionali riportano che le diagnosi empiriche possono essere ottenute in pochi minuti rispetto alle modalità di imaging standard. Ad esempio, diversi studi hanno dimostrato che l'ecografia è più sensibile della radiografia toracica portatile per la rilevazione di pneumo-

torace, con sensibilità e specificità che vanno rispettivamente dall'86 al 100% e dal 92 al 100%.²⁶⁻²⁹ Gli stessi studi mostrano anche una netta riduzione del tempo impiegato per ottenere l'imaging con l'ecografia (da 2 a 3 rispetto a 20-30 minuti). Ulteriori vantaggi includono la possibilità di applicazione mirata di terapie salvavita (ad es. drenaggio pericardico, inserimento del tubo toracico, terapia trombolitica, drenaggio peritoneale o lavaggio) e l'esecuzione sicura delle procedure di accesso vascolare (ad es. inserimento del catetere venoso centrale). L'imaging seriale può anche seguire e valutare la risposta terapeutica agli interventi (es. una migliore contrattilità del ventricolo dopo la pericardiocentesi) o rilevare complicanze procedurali (es. perforazione del ventricolo dopo posizionamento del pacemaker, pneumotorace dopo posizionamento del catetere venoso centrale). Tuttavia, rispetto alle modalità di imaging standard, il principale svantaggio dell'ecografia POC è la sua operatore-dipendenza.^{30,31} In generale i dati della letteratura attualmente disponibili dimostrano che la POCUS è in grado di mirare la diagnosi differenziale, confermare una diagnosi clinicamente sospetta, guidare un cambiamento nella gestione e/o rilevare una complicazione di una procedura terapeutica piuttosto che dimostrare un miglioramento conclusivo della sopravvivenza.

Gestione della terapia

La gestione clinica e l'approccio terapeutico iniziale a pazienti con ipotensione/shock indifferenziato dovrebbe essere di tipo multidisciplinare e fondato sui 3 cardini di tutte le rianimazioni di tipo cardio-polmonare: *Airway, Breathing, Circulation*. Le vie aeree devono essere stabilizzate e deve essere garantito un adeguato accesso endovenoso, in modo che i pazienti possano essere immediatamente trattati con fluidi per ripristinare un'adeguata perfusione tissutale.³² I pazienti con distress respiratorio e marcata instabilità emodinamica andrebbero intubati ed avviati alla gestione in rianimazione. Il protocollo di intubazione a sequenza rapida, in genere con etomidate (0,3 mg/kg per via endovenosa) o chetamina (da 1 a 2 mg/kg per via endovenosa) associati ad un bloccante neuromuscolare ad azione rapida, in genere succinilcolina (1 mg/kg per via endovenosa) o rocuronio (da 1 a 1,5 mg/kg per via endovenosa), rappresenta l'approccio preferito; gli agenti che peggiorano l'ipotensione (ad es. propofol, midazolam) dovrebbero essere evitati.

L'accesso venoso periferico (cateteri di calibro 14-18) o, in casi particolari, l'accesso intraosseo sono sufficienti per l'iniziale gestione in acuto di molti pazienti con shock indifferenziato e ipotensione. Tuttavia, l'accesso venoso centrale dovrebbe essere ottenuto in coloro nei quali non è possibile ottenere l'accesso

periferico, in coloro che necessitano di infusioni di grandi volumi di liquidi e/o emoderivati o in coloro che necessitano di infusioni prolungate di vasopressori. È importante sottolineare che la somministrazione di liquidi e farmaci per la rianimazione non deve essere ritardata poiché l'accesso venoso centrale non è disponibile. L'evidenza suggerisce che l'uso di farmaci vasoattivi per via endovenosa periferica può essere fatto in sicurezza per ore o giorni, avviando alla necessità di cateterismo venoso centrale.³³

I 2 elementi cardine della terapia empirica dello shock indifferenziato sono sicuramente rappresentati dai fluidi endovenosi (IVF) e dagli agenti vasopressori.

Infusione ev di fluidi

In linea generale, tutti i pazienti con sospetto shock che risultano ipotensi e/o hanno prove cliniche o di laboratorio di ipoperfusione sistemica (ad esempio, cambiamento dello stato mentale, pelle umida, ridotta produzione di urina, lattato elevato) dovrebbero ricevere supporto emodinamico con fluidi endovenosi (IVF), seguito da farmaci vasopressori. Sebbene la pressione di perfusione ottimale per i vari tessuti non sia ben definita, l'indicazione generale è quella di mantenere la pressione arteriosa media superiore a 65-70 mmHg, poiché obiettivi più elevati (ad es. >70 mmHg) non sembrano associati a un beneficio sulla mortalità e possono essere associati ad un aumentato rischio di aritmie cardiache.³⁴

Il volume totale di fluidi da infondere è determinato essenzialmente dall'eziologia dello shock. Ad esempio, i pazienti con shock ostruttivo da embolia polmonare o shock cardiogeno da infarto del miocardio di solito richiedono piccoli volumi di IVF (da 500 a 1000 mL), mentre quelli con infarto del ventricolo destro o sepsi spesso hanno bisogno di volumi più elevati (2-5 L) e quelli con shock emorragico spesso richiedono volumi >3-5 L (spesso comprensivi di emocomponenti). La decisione su quale sia il fluido ottimale da infondere non è ben definita. Sostanzialmente sono 3 le categorie di fluidi maggiormente utilizzati: soluzioni cristalloidi, colloidi ed emo-componenti. In generale, per i pazienti con grave deplezione di volume o shock ipovolemico non dovuto a sanguinamento, i cristalloidi sono preferiti rispetto alle soluzioni contenenti colloidi. Tra i cristalloidi, la soluzione salina normale (ovvero NaCl 0,9%) è la soluzione più comunemente usata specialmente quando vengono somministrati volumi ≤ 2 L. Tuttavia va ricordato che la soluzione salina normale è ipercloremica rispetto al plasma, pertanto l'infusione di grandi volumi può essere associata allo sviluppo di acidosi metabolica ipercloremica.³⁵⁻³⁷ Ciò ha portato a suggerire l'uso di fluidi isotonici con una concentra-

zione di cloruro inferiore; tali fluidi sono definiti cristalloidi tamponati, bilanciati o restrittivi e comprendono il Ringer lattato (o soluzione di Hartmann), oppure soluzione salina allo 0,45% con 75 mmol/L di bicarbonato di sodio. Le soluzioni contenenti colloidali sono usate raramente come fluidi di rianimazione di prima linea per la gestione dell'ipovolemia e dello shock ipovolemico. Tuttavia, alcuni clinici sostengono la somministrazione di soluzioni colloidali, in particolare albumina, in quelle condizioni cliniche di risposta limitata a soluzioni cristalloidi o in cui si ritenga che l'ipalbuminemia contribuisca allo shock. Il razionale della somministrazione di colloidali è che i colloidali determinano un'espansione del volume plasmatico più rapida rispetto alla soluzione salina, poiché è più probabile che la soluzione colloidale rimanga nello spazio intra-vascolare (rispetto alla soluzione salina, tre quarti della quale entrano nell'interstizio). Sebbene sia possibile ottenere una rapida espansione del plasma con soluzioni contenenti colloidali, studi randomizzati e meta-analisi non sono riusciti a dimostrare in modo convincente un beneficio clinicamente significativo derivato da questa strategia.³⁸⁻⁴⁰

Farmaci vasopressori

I farmaci vasopressori sono spesso richiesti nel trattamento di pazienti con shock indifferenziato per ripristinare un'adeguata perfusione tissutale. È importante sottolineare che l'uso di vasopressori andrebbe riservato a quei casi in cui la rianimazione aggressiva con fluidi ev non è riuscita a ripristinare un'adeguata perfusione tissutale o come ultima risorsa per i pazienti in extremis. Quale sia il vasopressore ottimale non è noto.^{42,43} Tali farmaci possono essere classificati sulla base del meccanismo con cui mediano la vasocostrizione in:

- Alfa adrenergici - L'attivazione dei recettori adrenergici alfa-1, situati nelle pareti vascolari, induce una significativa vasocostrizione. Recettori alfa-1

adrenergici sono anche presenti a livello miocardico e possono aumentare la durata della contrazione senza aumento del cronotropismo.

- Beta adrenergici - I recettori adrenergici Beta-1 sono più comuni nel miocardio e mediano un effetto inotropo e cronotropo positivo con vasocostrizione minima. La stimolazione dei recettori adrenergici beta-2 nei vasi sanguigni induce vasodilatazione.
- Dopaminergici: i recettori della dopamina sono presenti nei letti vascolari renale, splancnico (mesenterico), coronarico e cerebrale; la stimolazione di questi recettori porta alla vasodilatazione. Un secondo sottotipo di recettori della dopamina provoca vasocostrizione inducendo il rilascio di noradrenalina.
- Sensibilizzatori del calcio - Alcuni agenti aumentano la sensibilità dell'apparato contrattile del miocardio al calcio, causando un aumento dello sviluppo della tensione del miofilamento e della contrattilità del miocardio (ad es. Levosimendan). Questi agenti hanno proprietà farmacologiche aggiuntive, come l'inibizione della fosfodiesterasi, che possono aumentare l'inotropismo e la vasodilatazione.
- Angiotensina - I recettori dell'angiotensina (AT1 e AT2) sono recettori proteici accoppiati a proteina G aventi l'angiotensina II come loro ligando. L'angiotensina II è un vasocostrittore che aumenta la concentrazione di calcio citosolico e media gli effetti vasocostrittivi, nonché la secrezione di aldosterone e vasopressina.

In Tabella 1 sono riportati i farmaci vasopressori più comunemente usati con la loro attività recettoriale prevalente ed il conseguente effetto clinico dominante.

In Tabella 2 vengono esplicitate le informazioni utili per la scelta dei singoli farmaci, i dosaggi iniziali ed il range di mantenimento (in mcg/min), il dosaggio massimo nello shock refrattario ed alcuni suggerimenti pratici per la preparazione e velocità di infusione in pompa, espresse in mL/h.

Tabella 1. Farmaci vasopressori più comunemente usati.

Farmaci	Attività recettoriale				Effetto clinico dominante
	Alpha-1	Beta-1	Beta-2	Dopaminergici	
Noradrenalina	+++	++	0	0	SVR ↑↑, CO ↔/↑
Adrenalina	+++	+++	++	0	CO ↑↑, SVR ↓ (bassa dose) SVR/↑ (alta dose)
Dopamina (mcg/kg/min)					
0.5 to 2.	0	+	0	++	CO
5. to 10.	+	++	0	++	CO ↑, SVR ↑
10. to 20.	++	++	0	++	SVR ↑↑
Dobutamina	0/+	+++	++	0	CO ↑, SVR ↓
Isoproterenolo	0	+++	+++	0	CO ↑, SVR ↓

Tabella 2. Informazioni utili per la scelta dei singoli farmaci, dosaggi iniziali ed range di mantenimento.

Farmaco	Dose iniziale/Range di mantenimento (in mcg/min)	Dosaggio massimo nello shock refrattario	Suggerimenti per modalità di preparazione e velocità di infusione (in ml/h) IN POMPA DI INFUSIONE
Norepinefrina (noradrenalina) Vasopressore di prima scelta nello shock settico, cardiogenico ed ipovolemico	Dose iniziale: 8-12 mcg/min (0.1-0.15 mcg/kg/min) Una dose più bassa di 5 mcg/min può essere indicata nell'anziano. Range di mantenimento: 2-4 mcg/min (0.025-0.05 mcg/kg/min)	35-100 mcg/min (0.5-0.75 mcg/kg/min); aumentare fino a 3.3 mcg/kg/min può essere raramente necessario	Portare 1 fl (2 mg) a 50 cc con soluzione glucosata 5% (soluzione a 40 mcg/ml) da infondere a velocità iniziale di 12 ml/h
Epinefrina (adrenalina) Vasopressore iniziale di scelta nello shock anafilattico. Potrebbe essere aggiunta alla noradrenalina nella gestione dello shock settico per ottenere un aumento dei valori della pressione media. Può indurre tachiaritmie ed ischemia. Può verificarsi un aumento della concentrazione di lattati durante le fasi iniziali della infusione. Può ridurre la perfusione mesenterica	Dose iniziale: 1 mcg/min (0.014 mcg/kg/min) Range di mantenimento: 1-10 mcg/min (0.014-0.14 mcg/kg/min)	10-35 mcg/min (0.14-0.5 mcg/kg/min)	Portare 1 fl (1 mg) a 50 cc con soluzione glucosata al 5% ed infondere a velocità iniziale di 3 ml/h
Dopamina Potrebbe essere considerata un'alternativa alla noradrenalina in pazienti selezionati, tipo quelli con funzione sistolica depressa o bradicardia relative a basso rischio di tachiaritmie. Principali effetti avversi: tachicardia, aritmie indotte in particolare a dosi ≥ 20 mcg/kg/min. I bassi dosaggi (1-3 mcg/kg/min) non dovrebbero essere usati al fine di nefro-protezione	Dose iniziale: 2-5 mcg/kg/min Range di mantenimento: 5-20 mcg/kg/min	20-50 mcg/kg/min	Portare 1 fl (200 mg) a 50 cc con soluzione glucosata 5% (soluzione a 4 mg/ml) da infondere a velocità iniziale di 2 ml/h
Vasopressina Possibile aggiunta alla terapia con noradrenalina per mantenere livelli adeguati di pressione arteriosa media o per scalare progressivamente le dosi di NA. Non raccomandato come vasopressore di prima scelta essendo un vasocostrittore puro. Può ridurre significativamente lo stroke volume ed il cardiac output e precipitare un'ischemia cardiaca	Dose iniziale: 0.03 U/min Range di mantenimento: 0.03-0.04 U/min (non va titolato)	0.04-0.07 U/min; Dosi >0.04 U/min possono causare ischemia cardiaca e dovrebbero essere riservate a terapie di salvataggio	Portare 1 fl (40U/2 ml) a 50 cc con soluzione fisiologica o glucosata (133 mcg in 50 cc) da infondere ad una velocità iniziale di 2 ml/h
Dobutamina Vasopressore di scelta nello shock cardiogenico con ridotto output cardiaco e pressione media mantenuta. Possibile aggiunta alla noradrenalina per potenziare l'output cardiaco nello shock settico con disfunzione miocardica sottostante. Incrementa la contrattilità miocardica, può indurre potensione e tachiaritmie	Dose iniziale: 0.5-1 mcg/kg/min in alternativa 2.5 (mcg/kg/min nei casi di scompenso cardiaco severo) Range di mantenimento: 2-20 mcg/kg/min	20-40 mcg/kg/min; Dosi >20 mcg/kg/min non sono raccomandate nello scompenso cardiaco e dovrebbero essere riservate a terapie di salvataggio	Portare 1 fl (250 mg) a 50 cc con soluzione glucosata 5% o SF (soluzione a 5 mg/ml) ed infondere ad una velocità iniziale di 2 ml/h
Levosimendan Indicato nel trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta. Come effetto emodinamico iniziale si può verificare una diminuzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica pertanto prima della somministrazione deve essere corretta l'ipovolemia grave. La durata esatta di tutti gli effetti emodinamici non è stata determinata, tuttavia gli effetti emodinamici durano generalmente per 7-10 giorni. Ciò è dovuto in parte alla presenza di metaboliti attivi che raggiungono le loro concentrazioni plasmatiche massime circa 48 ore dopo il termine dell'infusione. Si raccomanda un monitoraggio non invasivo per almeno 4-5 giorni dopo la fine dell'infusione	Dose iniziale: Dose di carico 6-24 mcg/kg in circa 10 minuti Range di mantenimento: A seguire 0.05-0.2 mcg/kg/min in infusione continua		Portare 1 fl da 5 ml (2.5 mg/ml) a 50 cc di soluzione glucosata al 5% ed infondere ad una velocità iniziale di 2 ml/h

Bibliografia

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726.
2. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
3. Kheng CP, Rahman NH. The use of end-tidal carbon dioxide monitoring in patients with hypotension in the emergency department. *Int J Emerg Med* 2012; 5:31.
4. Jones AE, Craddock PA, Tayal VS, Kline JA. Diagnostic accuracy of left ventricular function for identifying sepsis among emergency department patients with non-traumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock* 2005; 24:513.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
6. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
7. Adrie C, Laurent I, Monchi M, et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:208.
8. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48:23.
9. Barber AE, Shires GT. Cell damage after shock. *New Horiz* 1996; 4:161.
10. Kristensen SR. Mechanisms of cell damage and enzyme release. *Dan Med Bull* 1994; 41:423.
11. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840.
12. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996; 24:1072.
13. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354:505.
14. Abboud, FM. Pathophysiology of hypotension and shock. In: *The Heart*, Hurst, JW (Eds), McGraw-Hill, New York 1982. p.452.
15. Shoemaker WC. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. *New Horiz* 1996; 4:300.
16. Chien S. Role of the sympathetic nervous system in hemorrhage. *Physiol Rev* 1967; 47:214.
17. Tuchs Schmidt JA, Mecher CE. Predictors of outcome from critical illness. Shock and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin* 1994; 10:179.
18. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
20. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28:29.
21. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1225.
22. Atkinson PR, McAuley DJ, Kendall RJ, et al. Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock (ACES): an approach by emergency physicians for the use of ultrasound in patients with undifferentiated hypotension. *Emerg Med J* 2009; 26:87.
23. Shokoohi H, Boniface KS, Pourmand A, et al. Bedside Ultrasound Reduces Diagnostic Uncertainty and Guides Resuscitation in Patients With Undifferentiated Hypotension. *Crit Care Med* 2015; 43:2562.
24. Ettin D, Cook T. Using ultrasound to determine external pacer capture. *J Emerg Med* 1999; 17:1007.
25. Macedo W Jr, Sturmman K, Kim JM, Kang J. Ultrasonographic guidance of transvenous pacemaker insertion in the emergency department: a report of three cases. *J Emerg Med* 1999; 17:491.
26. Soldati G, Testa A, Sher S, et al. Occult traumatic pneumothorax: diagnostic accuracy of lung ultrasonography in the emergency department. *Chest* 2008; 133:204.
27. Zhang M, Liu ZH, Yang JX, et al. Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care* 2006; 10:R112.
28. Knudtson JL, Dort JM, Helmer SD, Smith RS. Surgeon-performed ultrasound for pneumothorax in the trauma suite. *J Trauma* 2004; 56:527.
29. Sartori S, Tombesi P, Trevisani L, et al. Accuracy of transthoracic sonography in detection of pneumothorax after sonographically guided lung biopsy: prospective comparison with chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:37.
30. Rozycki GS, Feliciano DV, Ochsner MG, et al. The role of ultrasound in patients with possible penetrating cardiac wounds: a prospective multicenter study. *J Trauma* 1999; 46:543.
31. Mandavia DP, Hoffner RJ, Mahaney K, Henderson SO. Bedside echocardiography by emergency physicians. *Ann Emerg Med* 2001; 38:377.
32. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, et al. Multicenter Implementation of a Treatment Bundle for Patients with Sepsis and Intermediate Lactate Values. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1264.
33. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 2015; 10:581.
34. Hylands M, Moller MH, Asfar P, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017; 64:703.
35. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III -- effects of fluid administration. *Crit Care* 2005; 9:204.
36. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:2390.
37. Gheorghe C, Dadu R, Blot C, et al. Hyperchloremic metabolic acidosis following resuscitation of shock. *Chest* 2010; 138:1521.

38. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1809.
39. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247.
40. Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 2006; 34:2891.
41. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD003709.
42. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583.

Non-commercial use only

L'embolia polmonare in Area Critica di Medicina Interna

Franco Mastroianni,¹ Francesco Ventrella²

¹Medicina interna, E.E. Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA); ²Medicina interna, Ospedale G. Tatarella, ASL FG, Cernigliola (FG), Italia

Introduzione

L'embolia polmonare è una delle emergenze che capita spesso di dover gestire in Medicina interna. Avendo un ampio spettro di presentazione clinica, da forme asintomatiche o pauci-sintomatiche a forme di elevata gravità fino allo shock, con conseguente ampio spettro di gravità e rischio di mortalità, per la sua gestione è necessario disporre di letti monitorati, più opportunamente di un'area critica, in modo da poter assicurare la corretta assistenza nei suoi diversi gradi di gravità, che possono presentarsi anche in pazienti inizialmente non particolarmente impegnativi.

È stato riscontrato che dal 5 al 10% dei pazienti con EP e pressione sanguigna normale al momento del ricovero possono presentare un deterioramento emodinamico nei primi giorni. Questo può avvenire anche in corso di trattamento anticoagulante, che può avere efficacia inadeguata, sia a causa di nuovi episodi embolici (16% dei pazienti), sia per il subentrare di un'insufficienza acuta del ventricolo destro.¹

Recentemente sono state presentate le nuove linee guida sull'embolia polmonare (EP) redatte dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) che fanno seguito a quelle in vigore dal 2014. Queste raccomandazioni, pubblicate sull'*European Heart Journal*,² rappresentano un utile upgrade per il percorso diagnostico, il management e la terapia, in particolare dopo la commercializzazione dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC).

L'epidemiologia dell'EP è variabile a seconda della diffusione delle metodiche di diagnosi (Tac multistrato); dati italiani pubblicati³ indicano 55.4 casi

ogni 100.000 abitanti per le donne e 40.6 casi ogni 100.000 negli uomini; altri dati indicano che i tassi di incidenza annuali per EP variano da 39-115 per 100.000 abitanti.⁴

Dati epidemiologici del 2004 stimano che, in Europa, su una popolazione di 454 milioni, oltre 370 mila decessi erano correlati al TEV. Di questi pazienti, il 34% è deceduto improvvisamente o entro poche ore dall'evento acuto e comunque prima di poter avviare la terapia. Per gli altri pazienti, la morte è stata causata da EP acuta che è stata diagnosticata dopo la morte nel 59% dei casi e solo nel 7% dei pazienti deceduti la diagnosi era stata effettuata correttamente prima del decesso.

Un elemento importante, sottolineato dalle linee guida, è la necessità di evitare l'esecuzione di esami non necessari, soprattutto al pronto soccorso, ove si rivolgono pazienti con dispnea e/o dolore toracico, esami eseguiti soprattutto nel timore di non diagnosticare una embolia polmonare.

La malattia ha una eterogeneità prognostica, che comprende, da un lato, la rapida e completa risoluzione dei sintomi dopo poche ore di trattamento, dall'altro la morte improvvisa.

La gestione, quindi, in un così ampio range di outcome, rappresenta una sfida di appropriatezza per l'internista che deve agire seguendo una stratificazione del rischio ed identificare i fattori predittivi di tale rischio. Per questo nei reparti di medicina interna dev'essere prevista un'organizzazione (area critica) funzionale e gestionale, in cui personale medico ed infermieristico collaborano all'unisono.

Presentazione clinica e gestione diagnostica

I segni e i sintomi clinici della EP acuta non sono specifici. Nella maggior parte dei casi la dispnea, il dolore toracico, la pre-sincope o la sincope, l'emottisi, rappresentano il ventaglio di sintomi più o meno associati tra loro, che allertano il medico. Anche l'instabilità emodinamica è una forma rara ma importante di presentazione clinica. Nel 40% dei casi non si identificano fattori predisponenti.

Gli esami che incrementano l'accuratezza diagno-

Corrispondente: Franco Mastroianni, Medicina interna, E.E. Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA), Italia.
E-mail: franco_mastroianni@libero.it - f.mastroianni@miulli.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(4):112-121

stica nell'EP sono: esami di laboratorio, ECG, emogasanalisi (EGA), ecocardiogramma, rx del torace, ultrasonografia compressiva degli arti (CUS), tomografia assiale computerizzata angiografica (angio-TC), scintigrafia polmonare ventilazione/perfusione (V/Q). Quest'ultima oggi viene usata raramente, in quanto richiede molto più tempo dell'angio-TC ed è meno specifica, oltre ad essere meno diffusa sul territorio. Può ritornare utile quando una grave insufficienza renale o una grave diatesi allergica precludono l'uso di mezzo di contrasto per l'angioTC.

Non tutte le realtà sanitarie italiane hanno sempre a disposizione con immediatezza i presidi diagnostici elencati e pertanto il medico deve saper gestire in base alle caratteristiche del paziente ed alle disponibilità locali.

Dal punto di vista emogasanalitico, l'embolia polmonare spesso provoca un'ipossiemia arteriosa, dovuta alla riduzione del rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) per riduzione della perfusione nelle zone sede di embolia, che pur rimangono ventilate. Si ha, quindi, un aumento dello spazio morto fisiologico con aumento patologico del rapporto V/Q. L'ipossiemia innesca tachipnea con aumento della ventilazione e comparsa di ipocapnia; questa può portare all'atelettasia nei segmenti polmonari adiacenti a quelli embolizzati con chiusura delle vie aeree e broncocostrizione. Ciò peggiora l'ipossiemia, aggravata anche dalla bassa portata cardiaca per aumento della resistenza vascolari polmonari dovute all'ostruzione meccanica embolica.

Un altro dei parametri emogasanalitici alterati è il gradiente alveolo-arterioso dell'ossigeno, che risulta elevato per la compromissione della diffusione alveolo-capillare. Tale reperto, tuttavia, è aspecifico, specie nella popolazione anziana; è indicativo della gravità degli scambi gassosi polmonari, ma non è utile per la diagnosi differenziale tra l'embolia polmonare acuta ed

altre forme di 'lung failure'. D'altro canto, un gradiente alveolo-arterioso di ossigeno normale non consente di escludere la diagnosi. Comunque una riduzione improvvisa della pressione arteriosa parziale di O₂ (PaO₂), che non trova altra più probabile eziologia, deve far sospettare un'embolia polmonare.

La radiografia del torace e l'elettrocardiogramma sono utili per escludere altri quadri clinici anche se, nelle forme severe di EP, il riscontro ECGrafico del pattern S1Q3T3 ed un blocco di branca dx possono essere reperti tipici. Infine la fibrillazione atriale è spesso associata ad EP.

In alcuni casi però, l'EP può essere asintomatica o scoperta per caso in seguito a diagnostiche per altre malattie.

Alla prima visita di un paziente, per il quale si pone il sospetto di embolia polmonare, al fine di orientare in maniera più mirata l'iter diagnostico, è molto utile calcolare la probabilità clinica che quel paziente abbia una EP, utilizzando appositi scorsi clinici.

Le ultime linee guida ESC hanno ribadito l'uso degli score Wells e Geneva nell'identificare la probabilità della presenza di EP (Tabella 1).⁵⁻⁷ La combinazione tra fattori predisponenti, presentazione clinica e probabilità (pre-test) indirizza le decisioni del clinico nell'algoritmo.

In questo percorso si inserisce il dosaggio del D-Dimero. Esso è un prodotto di degradazione della fibrina stabilizzata ed il dosaggio plasmatico ha una elevata sensibilità (>90%) ma bassa specificità (10-40%), assume pertanto un alto valore predittivo negativo. Ciò è utile per escludere (se negativo), ma non per confermare (se positivo) la diagnosi di EP. Infatti esistono numerose cause di falsi positivi (sepsi, traumi, scompenso cardiaco, neoplasie, malattie epatiche e renali, ecc.).

Va poi ricordato che il valore di cut-off è legato all'età. Lo studio Adjust⁸ ha mostrato che la soglia di

Tabella 1. Score di Wells (per EP) e score di Geneva modificato.

Caratteristiche cliniche	Score	GENEVA SCORE SEMPLIFICATO (probabilità pre-test di EP)	
Segni e sintomi clinici di TVP (minimo di gonfiore alla gamba e dolorabilità alla palpazione delle vene profonde)	3	Età > 65 anni	+1
Diagnosi alternativa meno probabile della diagnosi di EP	3	Pregressa trombosi venosa profonda o embolia polmonare	+3
Pulsazioni > 100 battiti/min	1.5	Intervento chirurgico o frattura nell'ultimo mese	+2
Immobilizzazione per un periodo > 3 giorni o intervento chirurgico nelle 4 settimane precedenti	1.5	Neoplasia attiva	+2
Pregresso episodio di TVP o di EP	1.5	Dolore ad un arto inferiore monolaterale	+3
Emottisi	1	Emottisi	+2
Neoplasia maligna (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative)	1	Frequenza cardiaca: ☐ tra 75 e 94 bpm ☐ > 95 bpm	+3 +5
		Dolore alla palpazione di un arto inferiore ed edema monolaterale	+4
		PUNTEGGIO TOTALE	☐ 0-3 prob. bassa ☐ 4-10 prob. intermedia ☐ ≥ 11 prob. alta

Score totale > 4: EP probabile
Score totale ≤ 4: EP improbabile

D-dimero deve essere *aggiustata* in funzione dell'età. In pratica, per valore aggiustato di D-dimero s'intende il valore soglia ottenuto moltiplicando x 10 ogni decade di età oltre i 50 anni. Le nuove linee guida pertanto raccomandano di valutare il test del D-dimero usando un 'cut-off' adattato all'età o adattato alla probabilità clinica, in alternativa al 'cut-off' fisso standard. Bisogna tuttavia precisare che il valore di D-dimero aggiustato in funzione della probabilità clinica è <1000 ng/mL se non coesiste nessuno dei 3 fattori di rischio presenti nell'algoritmo YEARS⁹ (segni di TVP, emottisi ed EP più probabile di una diagnosi alternativa), mentre scende a <500 ng/mL se è presente almeno uno dei fattori dell'algoritmo YEARS.

Un recente studio prospettico¹⁰ ha dimostrato come possa essere valida una strategia diagnostica che differenzi il cut-off del D-dimero in base ad una diversa stratificazione della probabilità clinica pre-test, calcolata con il Well score: in caso di bassa probabilità clinica (intesa come Well score ≤4), si può ritenere esclusa l'embolia polmonare con d-dimero <1000 ng/mL (senza necessità di sottoporre il paziente ad angio-TC), mentre in presenza di una probabilità clinica intermedia intesa come Well score 4,5-6) il cut-off per escludere l'embolia polmonare scende a valori di D-dimero <500 ng/mL. Questa strategia porterebbe ad una riduzione del ricorso all'angio-TC del 17,6% rispetto alla strategia standard, mentre rispetto alla strategia suggerita dallo studio YEARS il risparmio di esami angio-TC è del 2%.

La ricerca di cause di EP, in presenza delle quali si consolida il sospetto, è un elemento cruciale per l'internista.

Nella maggior parte dei casi l'EP deriva da una trombosi venosa profonda (TVP) in un arto inferiore e solo raramente da TVP dell'arto superiore (principalmente dopo cateterismo venoso). La ecografia venosa a compressione (Compression UltraSonography, CUS) ha una sensibilità > 90% e una specificità del 95% per la trombosi venosa profonda (TVP) sintomatica prossimale.^{11,12} Inoltre la CUS dimostra una TVP nel 30-50% dei pazienti con EP. Il riscontro di una TVP prossimale in pazienti sospettati di avere EP è sufficiente a giustificare il trattamento con anticoagulanti senza ulteriori test. L'algoritmo pertanto si completa e viene riassunto nella Figura 1.

Un esame fondamentale nella gestione dell'EP, che ormai dovrebbe essere disponibile nelle aree critiche di medicina interna, è l'ecocardiogramma.

Almeno il 25% dei pazienti con EP mostra dilatazione del VD e il suo riscontro all'esame ecocardiografico o alla TC è utile anche ai fini della stratificazione del rischio (vedi più avanti). Tenuto conto dei valori di sensibilità che si attestano intorno al 60-70%, un esame negativo non permette di escludere un'EP, in quanto i segni di sovraccarico o disfunzione del VD possono anche essere dovuti a patologia cardiaca o respiratoria concomitante, in assenza di EP acuta, e scarse sono le evidenze a supporto dell'ipotesi che alcuni segni ecocardiografici possano essere maggiormente specifici. Tuttavia poter studiare il cuore destro aggiunge alla diagnosi ulteriori elementi di accuratezza anche in termini di prognosi.

Naturalmente il GOLD standard per la diagnosi di EP è rappresentato dalla Tomografia Angiografica As-



Figura 1. Algoritmo per il management iniziale dell'EP.

siale Computerizzata (*Computed Tomographic Pulmonary Angiography*, CTPA). L'esame deve essere preceduto dal dosaggio del D-Dimero solo per le forme a bassa o intermedia probabilità (score Wells e Geneva). In queste forme se il D-dimero è negativo non si procede all'esame radiologico.

Questo, invece, deve essere sempre eseguito, anche senza il dosaggio del D-dimero, nelle forme altamente probabili ed in questo caso la negatività dell'esame radiologico ci consente di escludere una EP.

Inoltre, gli estensori delle Linee Guida 2019 hanno affrontato il tema della diagnosi e della eventuale terapia dell'embolia polmonare subsegmentaria isolata. La accuratezza diagnostica rimane ancora incerta con la TAC, e pertanto viene consigliato di considerare tale reperto un possibile falso positivo e di soprassedere all'avvio della terapia anticoagulante che potrebbe risultare non necessaria e potenzialmente dannosa.

Unica eccezione è rappresentata dai pazienti oncologici in cui l'embolia subsegmentaria isolata, limitatamente alla presentazione incidentale, deve essere trattata allo stesso modo delle altre forme di embolia.

Stratificazione prognostica (valutazione del rischio di mortalità) ai fini dell'approccio terapeutico

Parallelamente allo studio diagnostico per EP, è fondamentale anche valutare il rischio di mortalità precoce (entro 30 giorni), che varia da <1% a >25% a seconda della presenza o meno di shock o ipotensione arteriosa sostenuta (paziente emodinamicamente instabile). Nel paziente emodinamicamente instabile la mortalità precoce si aggira attorno al 15%: tale categoria di pazienti rappresenta circa il 10% delle EP. I

pazienti a basso rischio di mortalità (<1% ad un mese), invece, rappresentano circa il 30% di tutti i pazienti con diagnosi di EP.

La valutazione prognostica è fondamentale perché ha importanti ricadute sul tipo di trattamento da effettuare e sul setting assistenziale in cui gestirlo.

Lo score prognostico più utilizzato è il *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) (Tabella 2).¹³

Tra i due gruppi di pazienti, (alto e basso rischio) si pone la più ampia fascia di pazienti (circa 50-60%) con EP a rischio intermedio di complicanze a breve termine (circa 3-10%) (PESI I o II oppure PESI semplificato = 0).

Tuttavia, anche all'interno del gruppo di pazienti a rischio intermedio, esiste una certa differenza di prognosi, che si riflette sulle decisioni gestionali e terapeutiche. Esistono, infatti, pazienti a rischio *intermedio-alto*, identificati dalla presenza sia di disfunzione ventricolare destra (identificata in base a parametri ecocardiografici e/o dalla presenta all'esame TC di rapporto tra diametro de ventricolo dx e quello del ventricolo sinistro $VD/VD \geq 1$), sia da aumento di troponina e NT-PROBNP. Tali pazienti necessitano di una stretta osservazione clinica e, in alcuni casi, possono ricevere un trattamento trombolitico di salvataggio (*rescue thrombolytic therapy*), mentre i pazienti a rischio *intermedio-basso* (assenza di disfunzione ventricolare destra, troponina e NT-PROBNP normali) possono richiedere solo un trattamento anticoagulante standard.

In conclusione la classificazione clinica dell'embolia polmonare può essere riassunta dalla Tabella 3.

Nell'algoritmo sotto riportato (Figura 2), derivato da quello delle Linee Guida ESC 2019,² viene riassunto l'iter diagnostico e la valutazione prognostica, preliminari alla identificazione del più corretto setting assistenziale ed all'impostazione della terapia.

Tabella 2. PESI Score.

PESI SCORE	Class 1	Very low risk	≤ 65
	Class 2	Low risk	66-85
	Class 3	Intermediate risk	86-105
	Class 4	High risk	106-125
	Class 5	Very high risk	> 125

Predictor	Points	Predictor	Points
Age	Age in yrs	Clinical findings:	
Male	+10	Pulse ≥ 110/min	+20
Comorbid conditions:		SBP < 100 mm Hg	+30
Cancer	+30	Respiratory rate ≥ 30/min	+20
Heart failure	+10	Temperature < 36° C	+20
Chronic lung disease	+10	Altered mental status	+60
		O ₂ saturation < 90%	+20

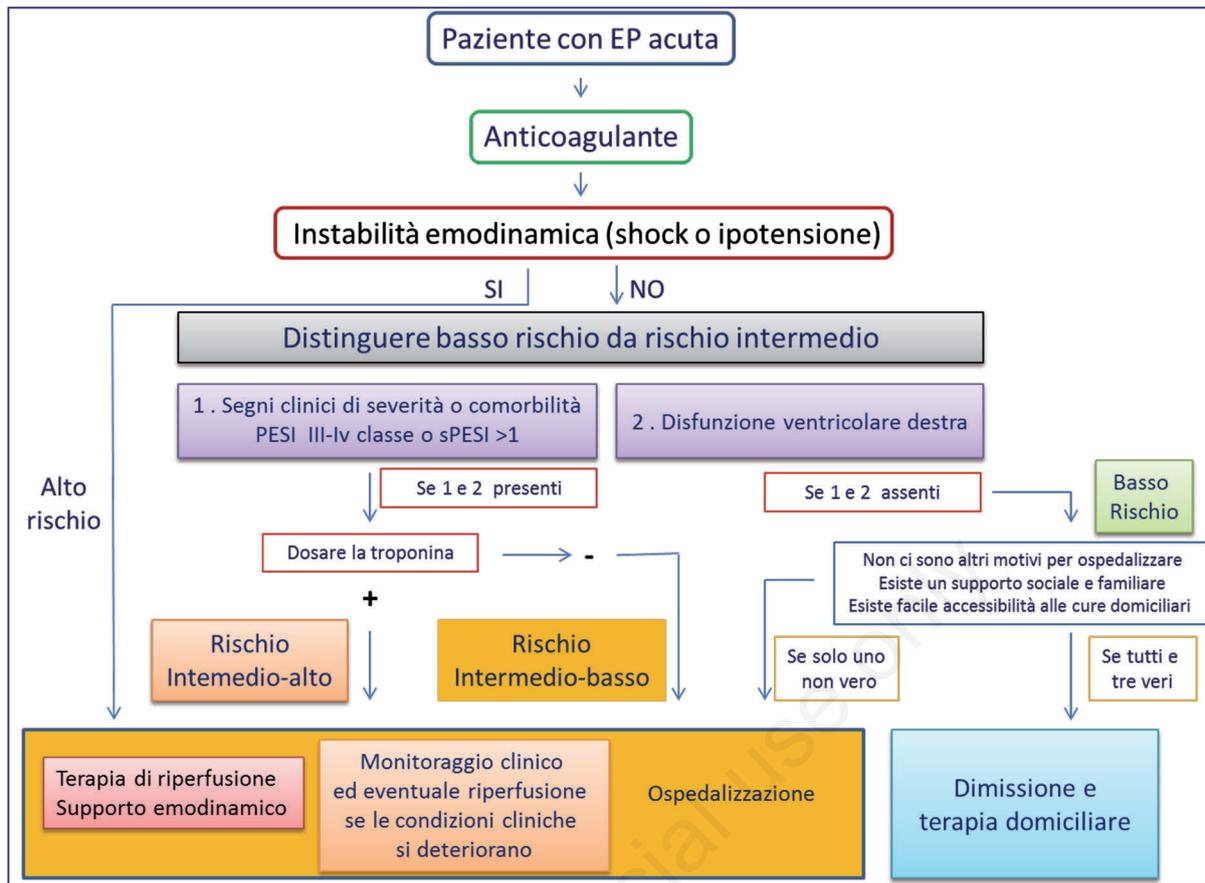


Figura 2. Flow chart decisionale per EP acuta. (Da ESC 2019 mod.).²

Tabella 3. Classificazione clinica dell'EP.

Classificazione clinica EP
Embolia polmonare a rischio elevato (massiva) : condizione di compromissione respiratoria o emodinamica, con shock e/o sincope e/o ipotensione (definita come una pressione sistolica <90 mmHg per almeno 15 minuti, o che richieda supporto di inotropi, se non causata dall'insorgenza di una nuova aritmia, ipovolemia, sepsi o disfunzione ventricolare sinistra) o spiccata bradicardia con segni e sintomi di shock.
Embolia polmonare a rischio basso (non massiva) : embolia polmonare acuta con PESI classe I-II o sPESI 0 e markers di danno miocardico e disfunzione ventricolare destra negativi.
Embolia polmonare subsegmentaria isolata asintomatica (falso positivo): NO terapia
Embolia polmonare subsegmentaria isolata asintomatica (falso positivo) in paziente oncologico: SI terapia

Terapia

La terapia dell'EP si basa sulla gravità. È distinta in terapia acuta ri-vascolarizzante, terapia di supporto e terapia anticoagulante.

La rivascularizzazione è affidata all'uso di farmaci trombolitici ed è il trattamento di scelta nei pazienti con EP a rischio elevato che presentino shock cardiogeno e/o ipotensione persistente.

La terapia di supporto prevede la gestione di due elementi cruciali: l'ipossiemia e l'ipotensione. L'ipossiemia è una delle caratteristiche della EP grave ed è principalmente dovuta alla discrepanza tra ventilazione e perfusione, come sopra descritto. La somministrazione di ossigeno è raccomandata nei pazienti con $\text{SatO}_2 < 90\%$ e può essere iniziata con cannule nasali o maschera Venturi.

Anche la somministrazione di ossigeno ad alto flusso (cioè con apposito sistema di ossigenazione ad alto flusso con particolari cannule nasali) e la ventilazione meccanica (invasiva e non), devono essere considerati in casi di particolare gravità, tenendo sempre bene a mente che la correzione dell'ipossiemia non sarà efficace senza una simultanea riperfusione polmonare.

Anche la disfunzione del ventricolo destro rappresenta un elemento cruciale nel paziente con instabilità emodinamica. Se la pressione venosa centrale è bassa, una modesta infusione di fluidi (≤ 500 mL) può essere utile in quanto può aumentare l'indice cardiaco.

Se sono presenti segni di elevata pressione venosa centrale la somministrazione di fluidi deve essere cauta.

L'uso di vasopressori è spesso necessario, in parallelo o in attesa di riperfusione farmacologica, chirurgica o interventistica. La noradrenalina è in grado di agire sull'emodinamica sistemica, determinando un miglioramento della funzione sistolica ventricolare e della perfusione coronarica: il suo utilizzo dovrebbe essere limitato ai pazienti con shock. Il range del dosaggio è pari a 0,2-1,0 mcg/kg/min. Anche la dobutamina in ragione di 2-20 mcg/kg/min può essere utilizzata da sola o in associazione alla noradrenalina in soggetti con un basso indice cardiaco e pressione normale; da ricordare che la dobutamina, se usata da sola, può aumentare il rischio di aritmie e di ipotensione.

Per la terapia anticoagulante abbiamo a disposizione l'eparina non frazionata (UFH), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) o il fondaparinux, i DOAC e i farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) (più comunemente il warfarin). Tali farmaci anticoagulanti trovano utilizzo in diverse tipologie di pazienti con EP.

L'eparina non frazionata in infusione endovenosa costituisce il trattamento anticoagulante di scelta in tutti i casi in cui è prevedibile la necessità di una ra-

pida interruzione dell'effetto anticoagulante, in quanto il suo effetto anticoagulante cessa subito dopo l'interruzione dell'infusione, oltre a poter essere rapidamente neutralizzato con il solfato di protamina.

È il caso dei pazienti con EP associata ad instabilità emodinamica o comunque a rischio intermedio-alto, nei quali si deve poter procedere con immediatezza alla terapia trombolitica.

Inoltre l'eparina non frazionata trova indicazione nei pazienti ad alto rischio emorragico, sempre grazie alla possibilità di rapida interruzione dell'effetto anticoagulante. Infine è consigliata nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min), in quanto viene eliminata per via extrarenale e la sua attività anticoagulante può essere strettamente monitorata con il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). Sono raccomandati dosaggi adeguati al peso corporeo, anziché dosaggi fissi, con un bolo di 80 U/kg seguito da un'infusione di 18 U/kg/h. In Figura 3 è riportato un semplice scheda di preparazione e somministrazione.

I successivi adeguamenti posologici devono far riferimento ai nomogrammi basati sul aPTT, al fine di raggiungere e mantenere un allungamento dell'aPTT tra 1,5 e 2,5 volte rispetto ai valori di controllo. La misurazione dell'aPTT deve essere eseguita 4-6 h dopo il bolo e 3 h dopo ogni aggiustamento posologico oppure 1 volta al giorno dopo il raggiungimento dei valori terapeutici.

In tutti gli altri casi di EP acuta, all'eparina non frazionata va preferita l'EBPM per via sottocutanea a dosaggi aggiustati per il peso corporeo senza necessità di monitoraggio. La terapia con enoxaparina prevede la somministrazione di 1 mg/kg per due volte al giorno op di 1.5 mg/kg in unica somministrazione. Fondaparinux deve essere somministrato, sempre in monosomministrazione ma tenendo conto del peso corporeo del paziente: se < 50 kg 5 mg, se il peso è compreso tra 50 e 100 kg 7,5 mg, se > 100 kg 10 mg. Bisogna inoltre ricordare le controindicazioni assolute e relative all'uso dell'eparina (Tabella 4).

Fino ad alcuni anni fa, dopo la fase acuta iniziale di terapia eparinica, era obbligatorio passare alla terapia a lungo termine con AVK. Poiché l'effetto anticoagulante di tali farmaci si manifesta solitamente dopo 4-5 giorni, devono essere sempre embricati all'eparina. Di solito il warfarin viene embricato all'eparina già in prima o seconda giornata; l'eparina va proseguita finché non si ottiene un INR terapeutico (tra 2 e 3) per due giorni consecutivi. Il warfarin può essere iniziato con una dose di 10 mg nei soggetti giovani (ad es. età < 60 anni) e senza rischio emorragico elevato; in soggetti anziani si preferisce iniziare con 5 mg.

Le linee guida ESC 2019 inseriscono anche i DOAC nel trattamento dell'EP.

La terapia può iniziare secondo lo schema del sin-

gle drug (per apixaban e rivaroxaban) o previo breve ciclo iniziale di terapia con EBPM per 5-6 giorni (per dabigatran ed edoxaban) (a seconda dello schema utilizzato negli studi registrativi dei singoli DOAC).

La Tabella 5 riporta tutti i dosaggi per i diversi DOAC.

La terapia trombolitica è fortemente raccomandata in pazienti con EP ad alto rischio e instabilità emodi-

Eparina non frazionata nell'embolia polmonare a rischio intermedio-alto



Eparina sodica flacone da 10 ml contenente 50.000 U:

diluire 1 fl in sol. fisiologica fino a 50 ml (10 ml eparina + 40 ml fisiol.) → 1000 U in 1 ml

Somministrare:

- 80 UI/kg in bolo ev (per 60 Kg = 4800 U ≈ 5 ml),
seguito da
- infusione ev di 18 UI/kg/ora (per 60 Kg = 1080 U/h ≈ 1 ml/h),
eventualmente da modificare in base al monitoraggio dell'aPTT
(inizialmente ogni 6 ore; dopo stabilizzazione ogni 12 ore)

Nomogramma di Raschke per infusione endovenosa di eparina non frazionata in rapporto al peso

Dose iniziale	80 UI/kg bolo, indi 18 UI/kg/ora
aPTT < 35 s (ratio < 1.2)	80 UI/kg bolo, indi aumentare di 4 UI/kg/ora
aPTT da 35 a 45 s (ratio tra 1.2 e 1.5)	40 UI/kg bolo, indi aumentare di 2 UI/kg/ora
aPTT da 46 a 70 s (ratio tra 1.5 e 2.3)	Nessuna variazione
aPTT tra 71 e 90 s (ratio tra 2.3 e 3)	Diminuire le velocità di infusione di 2 UI/kg/ora
aPTT > 90 s (ratio > 3)	Stop infusione per 60 min, indi diminuire di 3 UI/kg/ora

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato.

Figura 3. Schema di utilizzo dell'eparina non frazionata.

Tabella 4. Controindicazioni assolute e relative all'uso dell'eparina.

Controindicazioni assolute all'uso di eparina	Controindicazioni relative all'uso di eparina
<ul style="list-style-type: none"> • Grave episodio emorragico in atto (post-operatorio, traumatico, spontaneo) • Recente (< 7 gg) intervento neurochirurgico • Recente (< 7 gg) emorragia intracranica • Gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite • Grave piastrinopenia (< 20.000) • Piastrinopenia da eparina • Allergia ad eparina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione arteriosa di grado elevato resistente alla terapia • Trauma cranico recente • Endocardite batterica • Recenti (< 14 gg) episodi di sanguinamento GI • Recente (< 2 gg) chirurgia addominale maggiore • Metastasi cerebrali • Grave insufficienza epatica o renale • Piastrinopenia moderata (20.000-50.000) • Coagulopatie

namica. Il massimo effetto si ottiene quando il trattamento è iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, ma la trombolisi può ancora essere utile in pazienti che hanno avuto sintomi per 6-14 giorni.

Gli schemi terapeutici con i diversi farmaci trombolitici sono riportati in Tabella 6.

Il farmaco trombolitico oggi più spesso utilizzato è rTPA (alteplase); nelle Figura 4 sono riportati due possibili schemi di utilizzo pratico.

Le controindicazioni alla trombolisi sono riportate nella Tabella 7.

Considerazioni finali

La gestione dell'EP nell'area critica di medicina interna rappresenta un modello di management integrato in cui le competenze del medico internista si affiancano a quelle di altri specialisti (cardiologo, pneumologo, rianimatore) in uno scenario spesso di estrema criticità clinica.

La conoscenza del percorso diagnostico e prognostico indirizza le scelte terapeutiche e orienta nell'esecuzione dei test diagnostici. L'accuratezza

Tabella 5. Dosaggi dei DOAC nell'EP e relative classi di raccomandazione.

Anticoagulazione: nuovi anticoagulanti orali		
In alternativa alla combinazione anticoagulante parenterale + AVK, è raccomandata l'anticoagulazione con apixaban (10 mg BID per 7 giorni, seguita da 5 mg BID) .	I	B
In alternativa alla terapia con AVK è raccomandato dabigatran (150 mg BID, o 110 mg BID per i pazienti >80 anni o in quelli che assumono in concomitanza verapamil) dopo la fase acuta con terapia parenterale.	I	B
In alternativa alla combinazione anticoagulante parenterale + AVK, è raccomandata l'anticoagulazione con rivaroxaban (15 mg BID for 3 settimane, seguita da 20 mg OD).	I	B
In alternativa alla terapia con AVK è raccomandato edoxaban* dopo la fase acuta con terapia parenterale.	I	B

Tabella 6. Schemi posologici raccomandati per la terapia trombolitica nell'EP acuta.

Streptochinasi	Dose di carico 250 000 UI in 30 min, seguita da 100 000 UI/h in 12-24h Regime accelerato: 1.5 milioni UI in 2h
Urochinasi	Dose di carico 4400 UI/kg in 10 min, seguita da 4400 UI/kg/h in 12-24h Regime accelerato: 3 milioni UI in 2h
rtPA	100 mg in 2h oppure 0.6 mg/kg in 15 min (dose massima 50 mg)

della diagnosi evita esami ridondanti ed a volte potenzialmente dannosi; la valutazione dei fattori predisponenti e di eventuali controindicazioni guida la scelta della terapia che deve essere la più indicata per quel paziente al fine di proteggerlo dai

rischi di inapproprietezza e dall'insorgenza di eventi avversi.

Nella Tabella 8 vengono riassunte le principali raccomandazioni della terapia della fase acuta tratte dalle linee guida ESC 2019.

Tabella 7. Controindicazioni assolute e relative alla terapia trombolitica.

<p>Controindicazioni assolute^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Ictus emorragico o di origine sconosciuta Ictus ischemico nei 6 mesi precedenti Tumore o danno al sistema nervoso centrale Recente trauma maggiore/intervento chirurgico/danno cerebrale (nelle precedenti 3 settimane) Emorragia gastrointestinale nell'ultimo mese Emorragia nota <p>Controindicazioni relative</p> <ul style="list-style-type: none"> Attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti Terapia anticoagulante orale Gravidanza o entro 1 mese postpartum Puntura di vasi non comprimibili Rianimazione cardiopolmonare traumatica Iperensione refrattaria (pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg) Epatopatia avanzata Endocardite infettiva Ulcera peptica attiva

<p>A Trombolisi nell'embolia polmonare massiva 1^a modalità di diluizione</p> <p>100 mg di rTPA (alteplase), 2 flaconi da 50 mg in 100 ml (1 mg/ml) da infondere in due ore secondo il seguente schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 10 ml in bolo di 1-2 minuti > 90 ml in infusione ev in pompa alla velocità di 45 ml/h (in pazienti con peso < 65 kg: 1,5 ml/kg di peso corporeo) <p>N.B. Con questo schema di diluizione è necessario preparare due siringe da 50 ml ciascuna (con necessità di sostituzione della siringa nella pompa-siringa dopo la prima ora).</p> 	<p>B Trombolisi nell'embolia polmonare massiva 2^a modalità di diluizione</p> <p>100 mg di rTPA (alteplase), 2 flaconi da 50 mg in 50 ml (2 mg/ml) da infondere in due ore secondo il seguente schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 5 ml in bolo di 1-2 minuti > 45 ml in infusione ev in pompa alla velocità di 22,5 ml/h (in pazienti con peso < 65 kg: 0,75 ml/kg di peso corporeo) <p>N.B. Con questo schema di diluizione è necessario preparare una sola siringa da 50 ml da infondere in pompa-siringa in 2 ore).</p> 
--	---

Figura 4. A) 1^a modalità di trombolisi con rTPA nell'EP con pompa siringa; B) 2^a modalità di trombolisi con rTPA nell'EP con pompa-siringa.

Tabella 8. Principali raccomandazioni della terapia nella fase acuta dell'EP.

Azioni	
Nel paziente con EP ad alto rischio somministrare terapia trombolitica sistemica	I
La chirurgia polmonare (embolectomia) per i pazienti con EP ad alto rischio è raccomandata per coloro in cui è controindicata o ha fallito la trombolisi	I
Nel paziente senza instabilità emodinamica preferire EBPM o Fondaparinux all'eparina non frazionata	I
In caso di anticoagulazione orale preferire i NOAC agli VKA	
In alternativa ai NOAC somministrare AVK in aggiunta alla terapia parenterale fino a raggiungere il range INR (2.0-3.0)	I
Non usare di routine la trombolisi in pazienti con EP a intermedio o basso rischio	III
Non usare di routine i filtri cavali	III

Bibliografia

- Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2007;2(2):119-29
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration With the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3). pii: 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019
- Dentali F, Ageno W, Pomeroy F et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(2):399-405. doi: 10.1160/TH15-02-0172
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-47
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20
- Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-6
- Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, et al. Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229-34
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA* 2014 Mar 19; 311: 111724
- T. van der Hulle, WY Cheung, S Kooij, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390(10091):289-297
- Kearon C, de Wit Kerstin, Parpia Sameer et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1909159
- Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9
- Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261: 597 60

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 *autori*, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: mmeschi@ausl.pr.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: settembre 2020.

Non-commercial use only