

Medicina Italia

Internal and Emergency Medicine

Gestione del dolore acuto in Pronto Soccorso

A. FORTINI¹, A. BRESCHI¹, A. VERGARA¹, Z. VINCI¹, L. ARENA²

¹U.O. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Ospedale SS Cosma e Damiano-Pescia, ASL 3, Pistoia; ²U.O. Anestesia e Rianimazione, Ospedale SS Cosma e Damiano-Pescia, ASL 3, Pistoia

Il dolore è il sintomo più frequente nei pazienti che si presentano al Pronto Soccorso, con una prevalenza stimata del 60–80% [1]. Per molto tempo il sintomo dolore è stato considerato dal medico quasi unicamente come elemento capace di aiutare il procedimento diagnostico; solo dopo aver formulato la diagnosi si riteneva corretto eseguire la terapia antidolorifica, perché avrebbe confuso il quadro clinico se somministrata troppo precocemente. Il dolore era così percepito come una conseguenza inevitabile di una data patologia da accettarsi con una certa rassegnazione fino alla risoluzione del problema di base.

Fortunatamente negli ultimi anni l'attenzione nei confronti del sintomo dolore e delle sue conseguenze negative sul paziente è notevolmente aumentata a tutti i livelli dell'organizzazione sanitaria ed anche nei Pronto Soccorso è andata affermandosi la consapevolezza di dover valutare e trattare in maniera rapida ed adeguata la sintomatologia dolorosa indipendentemente dalle sue cause.

La rilevanza del problema dolore è stata pienamente accolta dal Piano Sanitario Regionale della Toscana

2005–2007 [2] che indica come la cura del dolore sia un diritto di ogni cittadino e come questo principio basilare debba trovare applicazione sia sul territorio che nelle strutture ospedaliere. Come obiettivi specifici sono stati individuati la misurazione del dolore nei reparti ospedalieri, in particolare nei Pronto Soccorso, e l'aumento del consumo di oppioidi, sul cui impiego nel nostro paese gravano ancora numerosi pregiudizi. Questi propositi sono stati ritenuti raggiungibili attraverso programmi di formazione ed informazione mirati alla sensibilizzazione al "problema dolore" ed all'illustrazione degli strumenti più adeguati per la misurazione, il monitoraggio e il trattamento di questo sintomo, considerato ormai uno dei parametri vitali.

Partendo da queste considerazioni nel 2005, nell'ambito dell'attività del Comitato Ospedale Senza Dolore della ASL 3 di Pistoia, abbiamo costituito un gruppo di lavoro medico-infermieristico con lo scopo di organizzare un piano formativo volto a migliorare il livello della gestione del dolore in Pronto Soccorso. Tale gruppo di lavoro, costituito da personale della U.O. di Medicina e

Chirurgia d'Accettazione d'Urgenza e della U.O. di Anestesia e Rianimazione, ha programmato le seguenti iniziative:

- un corso di aggiornamento sui principali aspetti del problema dolore per tutti medici e gli infermieri del Pronto Soccorso;
- la stesura di linee guida per la valutazione ed il trattamento del dolore nel bambino;
- la stesura di linee guida per la valutazione ed il trattamento precoce del dolore, da iniziarsi già durante la valutazione infermieristica al *triage*.

1. Il corso di aggiornamento sulla valutazione e trattamento del dolore in Pronto Soccorso (Tabella 1) aveva lo scopo di sensibilizzare il personale sanitario del Pronto Soccorso ad una più omogenea ed incisiva gestione della sintomatologia dolorosa. In particolare è stata posta in risalto l'opportunità di considerare il sintomo dolore come un parametro vitale, illustrando gli strumenti per misurarlo, trattarlo e monitorizzarlo. Sono stati approfonditi gli aspetti psicologici ed i metodi di trattamento sia non farmacologici che farmacologici, con focalizzazione sull'uso degli oppioidi. Dopo l'esecuzione del corso, al quale hanno partecipato il 90% degli infermieri ed il 60% dei medici del Pronto Soccorso, è stato valutato se vi fosse stata una variazione nel consumo di farmaci antidolorifici, confrontando 2 periodi di 6 mesi, rispettivamente prima e dopo il

corso. Come indicato nella Tabella 2, il consumo di tutti farmaci antidolorifici presi in considerazione, in particolare degli oppiacei, è sensibilmente aumentato nel periodo successivo al corso formativo [3], che risulta aver sensibilizzato gli operatori al problema dolore ed aver fatto acquisire una maggiore dimestichezza nell'uso degli oppiacei.

2. Il dolore nei bambini, sia spontaneo sia procurato dalle procedure (suture, riduzione di lussazioni, etc.), viene vissuto con notevole turbamento dai pazienti, dai familiari e dal personale sanitario. Sono state definite delle linee guida di comportamento che prevedono in casi selezionati l'intervento dei colleghi anestesisti. L'adozione di tali comportamenti, comprendenti sia l'approccio non farmacologico (ambiente tranquillo, spiegare con calma le procedure da eseguire, entrare in sintonia con il bimbo, distrarlo con giochi e racconti, etc.) sia l'appropriato trattamento analgesico, ansiolitico ed eventualmente sedativo procedurale, ha permesso di minimizzare il dolore e l'ansia dei bimbi in quasi tutte le situazioni. L'ambiente convulso dei nostri Pronto Soccorso non facilita l'impiego di tali comportamenti, ma il tempo e gli sforzi dedicati a queste attività vengono comunque ricompensati dal risultato di ridurre quella sofferenza e quello stress che possono restare indelebili sia nei piccoli pazienti che negli operatori.

Tabella 1. Programma del Corso di Aggiornamento sulla valutazione e trattamento del dolore in Pronto Soccorso

U.O. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza Ospedale di Pescia
ASL 3 di Pistoia
Corso di formazione
Il dolore acuto in Pronto Soccorso: valutazione e trattamento

Mattino

Questionario d'ingresso
Introduzione
Brain storming: dolore, esperienza che coinvolge le sfere sensoriale ed emotivo-affettiva
Cenni di fisiopatologia del dolore
Rilevazione e monitoraggio del dolore: l'uso di scale e strumenti ad hoc
Cenni di farmacologia
Trattamento farmacologico dell'adulto
Procedure invasive: il dolore provocato

Pomeriggio

Responsabilità professionale, dimensione etica ed organizzativa
Trattamento non farmacologico del dolore nel bambino
Trattamento farmacologico del dolore nel bambino
Presentazione di casi clinici e discussione
Questionario d'uscita

Tabella 2. Uso di farmaci antidolorifici prima (gennaio-giugno 2005) e dopo (gennaio-giugno 2006) il corso di formazione sulla valutazione e trattamento del dolore in Pronto Soccorso

Farmaco	Gennaio-giugno 2005 (accessi 19 706)	Gennaio-giugno 2006 (accessi 19 876)	Variazione percentuale
Diclofenac fiale 75 mg	312	372	+ 19%
Ketorolac fiale 30 mg	1509	2370	+ 57%
Paracetamolo cps 500 mg	80	112	+ 40%
Morfina fiale 10 mg	85	155	+ 82%
Tramadolo fiale 100 mg	72	255	+350%

3. Un problema specifico dei Pronto Soccorso è quello di riuscire a garantire la tempestività del trattamento antidolorifico che trova ostacolo nei tempi di attesa per la visita, talvolta lunghi soprattutto per i codici a bassa priorità. Il mancato rapido trattamento del dolore risulta infatti uno dei principali motivi di lamentela e di insoddisfazione dei pazienti ed è vissuto con senso di frustrazione dagli infermieri del *triage*, che rimangono in contatto con questi pazienti fino al momento della visita. Per tentare di dare una risposta a questo problema è stata recentemente delineata nel nostro Pronto Soccorso una procedura operativa volta a fornire ad ogni paziente un trattamento analgesico tempestivo ed adeguato, da iniziarsi nei casi previsti già ad opera dell'infermiere di *triage* (Fig. 1). Tale procedura prevede che l'infermiere di *triage*, oltre ad attribuire il codice di priorità, valuti e quantifichi la presenza di dolore attraverso l'utilizzo delle apposite scale. Se al paziente viene assegnato un codice-colore *rosso* o *giallo*, il dolore sarà trattato in tempi brevi dal medico del Pronto Soccorso. Per i pazienti con codice *verde*, *azzurro* o *bianco*, in assenza di cefalea, dolore toracico ed addominale ed in presenza di intensità di dolore superiore a lieve, l'algoritmo prevede che l'infermiere, dopo aver eseguito un'attenta anamnesi sulla presenza di eventuali controindicazioni alla somministrazione di FANS, proponga direttamente al *triage* un trattamento analgesico per via orale. La scelta dei farmaci da somministrare ad opera del personale infermieristico si è orientata su molecole dotate di elevato grado di efficacia antidolorifica e di alto profilo di sicurezza e tollerabilità, quali Paracetamolo + Codeina (500 mg+30 mg) o in alternativa Ibuprofene (400 mg). Nel caso in cui sussistano controindicazioni alla somministrazione dei suddetti

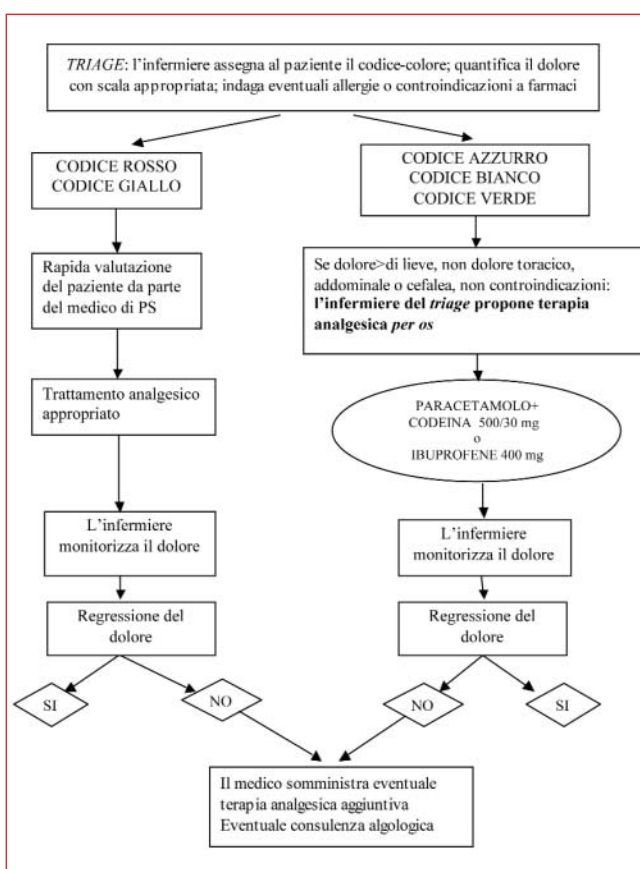


Fig. 1. Algoritmo per il rapido trattamento del dolore in Pronto Soccorso

farmaci o in caso di qualsiasi dubbio, l'infermiere consulta il medico del Pronto Soccorso. L'algoritmo prevede poi la rivalutazione del dolore dopo terapia e le eventuali successive somministrazioni di altri farmaci ad opera del medico del Pronto Soccorso, con consulenza algologica in casi selezionati.

Conclusioni

La valutazione ed il rapido ed efficace trattamento del dolore devono costituire uno dei principali obiettivi di attività del Pronto Soccorso [4]. La nostra esperienza indica che è necessario creare un clima condiviso di attenzione nei riguardi del sintomo dolore, che coinvolga sia il personale medico che infermieristico, e di cui il paziente percepisce la presenza. I medici e gli infermieri devono essere adeguatamente preparati e responsabilizzati, con l'ausilio di linee guida applicabili e condivise [5]. Particolare impegno è necessario per rimuovere alcuni radicati pregiudizi (ad esempio: trattare il dolore maschera la diagnosi), per creare dimistichezza nell'uso degli oppiacei e per ridurre al minimo le sofferenze e l'ansia nei bimbi. Un aspetto a nostro avviso di rilievo è la responsabilizzazione della figu-

ra infermieristica che, operando in autonomia nell'ambito di un percorso ben definito, può essere parte attiva nella valutazione e nel trattamento del sintomo dolore.

Bibliografia

1. Cordell WH, Keene KK, Giles BK et al (2002) The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 20:165–169
2. Piano Sanitario della Regione Toscana 2005–2007. www.salute.toscana.it
3. Vergara A, Pastacaldi S, Michelotti R et al (2006) A course on pain management can lead to an impressive increase in analgesic use in the ED. *Atti del V Congresso Nazionale SIMEU, Torino 9–11 novembre*
4. Zimmer GD (2005) Acute pain management in the adult patient. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) *Emergency Medicine*, 6 edn. Mc Graw-Hill, pp 257–263
5. Tamches E, Buclin T, Yersin B et al (2007) Acute pain in adults admitted to the emergency room: development and implementation of abbreviated guidelines. *Swiss Med Wkly* 137:223–227

Utilizzo dei test genetici nell'approccio al paziente con ictus ischemico: dalla teoria alla pratica clinica

D. PRISCO, G. CIUTI, E. GRIFONI

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze

Che l'ictus ischemico potesse avere un'origine almeno in parte genetica lo si sospettava da molti anni ed una storia familiare positiva per malattia cerebrovascolare è comunemente considerata un fattore di rischio per ictus. Esistono tre tipi di studi di epidemiologia genetica volti a valutare l'associazione fra storia familiare e insorgenza di ictus: studi di popolazione, studi familiari e studi su gemelli.

Negli ultimi anni, studi familiari hanno dimostrato un significativo contributo genetico all'ictus ischemico ed i tassi di concordanza negli studi su gemelli, che danno una stima affidabile di ereditarietà, sono assai più elevati nei gemelli monocoriali che in quelli bicoriali.

Il ruolo dei fattori genetici nell'ictus cerebrale può essere diretto o mediato. Nel primo caso alterazioni genetiche possono essere di per sé legate all'insorgenza dell'ictus, nell'altro i geni possono contribuire all'ictus attraverso fattori di rischio classici o nuovi. Negli ultimi anni questo capitolo ha avuto notevole sviluppo, ma le applicazioni cliniche sono ancora limitate. In pratica vanno distinti i disordini monogenici, che causano l'ictus, dalla predisposizione poligenica e multifattoriale all'ictus.

Si conoscono almeno 50 condizioni monogeniche correlate all'ictus. Sono rare condizioni in cui il gene conferisce un

alto rischio di malattia al portatore della mutazione. I geni più verosimilmente correlati all'ictus sono quelli alla base delle angiopatie amiloidi autosomiche dominanti (geni APP, CST3 e BRI) e del CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia; gene NOTCH 3). In tali situazioni sono già disponibili strumenti per la diagnosi molecolare e *counseling* genetico per la pratica clinica. Ulteriori studi invece sono necessari per precisare meglio le vie che legano genotipo e fenotipo e per sviluppare approcci terapeutici. I pazienti in cui sospettare una di queste forme e dunque potenziali candidati ad uno *screening* genetico sono soggetti con ictus in età giovanile con assenza dei fattori di rischio classici e con storia familiare importante.

Per quanto riguarda invece l'ictus comune, esistono un'alta prevalenza ed un'eterogeneità fenotipica e genetica. Numerosi alleli che conferiscono un basso rischio di malattia si combinano con effetti additivi e/o moltiplicativi assai complessi. Un approccio utile per scoprire fattori di rischio genetici è stato quello di studiare i fenotipi intermedi, come nel caso dello spessore intima-media delle carotidi e la leucoarariosi, alterazione della sostanza bianca cerebrale che si studia con RM. I fenotipi interme-

di possono essere altamente ereditabili, sono valutabili negli individui con o senza ictus e vengono analizzati come tratti quantitativi. Poiché non vi è una relazione biunivoca tra fenotipi intermedi e ictus ischemico, i polimorfismi o gli aplotipi associati con un intermedio fenotipico dovrebbero essere considerati come fattori di rischio per l'ictus stesso. Un altro tipo di approccio è stato quello di frazionare il fenotipo di ictus ischemico in più sub-fenotipi omologhi; alcuni studi familiari hanno suggerito come alcuni sub-fenotipi come l'ictus cardioembolico possono essere meno ereditabili di altri.

Recenti studi islandesi hanno portato all'identificazione di due "geni dell'ictus" che conferiscono un sostanziale rischio di ictus ischemico. Entrambi i geni codificano per enzimi, la fosfodiesterasi 4D (PDE4D) e la *arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein* (FLAP). La presenza di tali geni è stata apparentemente confermata non solo nella popolazione islandese, ma anche in altre zone dell'Europa e degli USA. Esistono tuttavia studi con risultati contrastanti ed attualmente queste conoscenze non hanno applicazione clinica. Nuove ricerche sono necessarie per identificare tutti i geni coinvolti nella suscettibilità all'ictus, per una migliore comprensione delle vie fisiopatologiche e per identificare *target* terapeutici.

Fra i disordini sistemici genetici che sono stati correlati con l'ictus ischemico vanno ricordati anche disordini del tessuto connettivo, vasculopatie e malattie metaboliche; altri geni verosimilmente correlati all'ictus sono quelli associati con l'infiammazione, il metabolismo lipidico, la coagulazione e la deposizione di matrice extracellulare.

Un capitolo relativamente controverso al momento, ma in sviluppo, è quello della genetica dei fattori dell'emostasi. Diversi di questi fattori sono stati valutati in studi caso-controllo alla ricerca di un loro ruolo come fattori di rischio per ictus ischemico. Va detto che i risultati degli studi sono stati piuttosto deludenti. L'iniziale speranza che tali fattori potessero contribuire alla spiegazione dello sviluppo di malattie ischemiche cerebrali non è stata soddisfatta e le aspettative legate agli iniziali rapporti di associazioni positive sono state deluse da risultati inconsistenti per quasi tutti i geni studiati. Soltanto il fattore V Leiden e la variante protrombinica potrebbero avere un ruolo come fattori di rischio in sottogruppi particolari di pazienti o in combinazione con fattori di rischio acquisiti, mentre non sembra che il polimorfismo C677T dell'MTHFR (metilen-tetraidrofolato-reduttasi) abbia un valore predittivo rilevante per eventi cerebrovascolari ischemici.

Le combinazioni di diversi polimorfismi predisponenti all'ictus con fattori di rischio modificabili possono avere effetto sinergico sul rischio globale di ictus ed in particola-

re nei giovani individui e tale rischio è ancora più alto se il paziente è anche fumatore o iperteso.

Studi caso-controllo di numerosità limitata lasciano intravedere prospettive future in relazione a polimorfismi in geni codificanti componenti infiammatorie quali IL-6, MCP-1, ICAM-1, E-selettina e MMP-3, nel gene che codifica la ciclossigenasi 2 (COX-2) e nel gene codificante il peptide natriuretico atriale (ANP). Sono necessari ulteriori studi per confermare che alcuni di questi marcatori genetici siano effettivamente fattori di rischio per ictus e stabilire se popolazioni che hanno una maggiore incidenza di questi *marker* siano da sottoporre ad indagini particolari e ad una profilassi primaria più aggressiva. In particolare, gli studi dovrebbero specificamente studiare le interazioni fra polimorfismi genetici candidati e fattori di rischio ambientali. Un requisito necessario per tali studi è una numerosità campionaria adeguata e necessariamente molto elevata.

Come abbiamo visto, vi sono molti studi che hanno cercato di identificare geni implicati nell'ictus, tuttavia solo pochi sono riusciti a dimostrare associazioni forti e replicabili con tale patologia. Il motivo risiederebbe in parte nella non corretta progettazione dello studio. E' necessario quindi tenere conto di alcune considerazioni metodologiche nell'interpretare i dati esistenti e nel pianificare nuove ricerche.

Vi sono principalmente due approcci per identificare geni patologici: l'analisi di *linkage* e gli studi di associazione. L'analisi di *linkage* si basa sulla co-ereditarietà di loci che si trovano vicini l'uno all'altro sullo stesso cromosoma. Di conseguenza negli studi di *linkage* sono necessari DNA ed informazioni cliniche da più familiari. L'analisi di *linkage* è stata usata con successo nei disordini monogenici come ad esempio il CADASIL e recentemente nell'ictus comune. Gli studi di associazione invece paragonano la frequenza di specifiche varianti della sequenza del DNA (alleli) in gruppi di individui in studi caso-controllo. Si dice che un allele è associato alla malattia se la sua frequenza differisce tra casi e controlli più di quello che dovrebbe essere legato al caso.

L'impatto maggiore dell'analisi genetica nella pratica clinica dell'ictus dovrebbe realizzarsi come prevenzione secondaria. Considerati i deboli effetti della suscettibilità genetica è comunque improbabile che lo *screening* genetico sarà usato per stimare il rischio o la prognosi in disordini complessi, eccetto che per le malattie di tipo Mendeliano. In conclusione, in un'ottica di appropriatezza, l'internista oggi può ancora fare a meno dei test genetici nell'approccio al paziente con ictus comune riservando ricerche in questo ambito solo ad alcuni soggetti con ictus giovanile e ricorrendo comunque ad una consulenza specialistica.

Epatopatie da fitoterapici

A. VANNACCI¹, E. GALLO¹, M. MOSCHINI¹, F. LAPI¹, E. CECCHI², G. BANCHELLI¹, M. DI PIRRO¹, A. MUGELLI¹

¹Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, ²U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4 Prato

Per il Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro, (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Inquadramento del problema

In un precedente articolo su Medicina Italia è stato affrontato il problema delle epatopatie da farmaci e prodotti di automedicazione [1]. Verranno qui esaminati in maggior dettaglio i principali fitoterapici causa di epatopatie, mentre si rimanda al precedente lavoro per l'epidemiologia del problema e gli aspetti diagnostici.

Negli ultimi dieci anni è notevolmente cresciuto il ricorso a prodotti a base di erbe come possibile alternativa ai farmaci di sintesi, spesso nella presunzione di una loro maggiore tollerabilità. Sono tuttavia ben noti numerosi casi di tossicità anche grave indotta da fitoterapici, con diversi *report* di danno epatico ed insufficienza epatica, a volte anche mortale, nei quali il nesso di causalità è risultato probabile o certo (Tabella 1).

La maggior parte di questi casi è legata all'assunzione al di fuori del controllo medico di piante a potenziale epatotossico noto oppure all'assunzione di preparati contaminati con altre piante rispetto a quelle riportate in etichetta, con farmaci di sintesi o con metalli pesanti [2, 3].

I fitoterapici come causa di epatopatie

Kava Kava (*Piper methisticum*)

Si tratta di una pianta originaria delle isole del Pacifico occidentale, in uso per la terapia delle sindromi ansiose e dell'insonnia. Recentemente sono stati segnalati diversi casi di epatite acuta (circa 30, di cui 3 necrotizzanti), in soggetti che consumavano preparati a base di Kava Kava; la maggior parte di questi si è verificata in Germania e due in Svizzera. In molti paesi europei ne è stata sospesa la vendita in attesa di chiarire le cause di tale danno [4].

Piante contenenti alcaloidi pirrolizidinici

Alcune piante, come la Farfara (*Tussilago farfara*), utilizzata come mucolitico e sedativo della tosse e la Borrachine (*Borragio officinalis*), impiegato come depurativo, antinfiammatorio e diaforetico,

Tabella 1. Principali prodotti naturali per i quali è stato descritto un rischio di epatopatia

FITOTERAPICO	EVENTO
<i>Piper methysticum</i>	30 casi di epatite, 3 necrotizzanti [4]
<i>Tussilago farfara</i>	Occlusione delle venule centro lobulari epatiche [5]
<i>Teucrium chamaedrys</i>	Epatite acuta, epatite fulminante [6]
<i>Cassia angustifolia</i>	2 casi di epatiti per dosi elevate di prodotto, 1 caso omozigosi per allele CYP2D64 [8]



contengono alcaloidi pirrolizidinici (senkirina, tus-silagina, monocrotalina, senecionina) a seguito dell'uso dei quali sono state descritte sia lesioni epatiche acute (esposizione breve ad alte dosi), sia lesioni croniche (esposizione prolungata a piccole dosi). Gli alcaloidi pirrolizidinici vengono prontamente assorbiti a livello intestinale e convertiti nel fegato in sostanze tossiche (derivati del pirolo) che si legano alle proteine cellulari. Nelle intossicazioni

più lievi sono stati descritti dolori addominali, vomito e diarrea; nei casi più gravi insufficienza epatica e cirrosi. Gli alcaloidi pirrolizidinici sono inoltre mutageni e possono provocare tumori, malformazioni ed aborto. Il principale danno, prodotto dalle sostanze pirrolizidiniche è l'occlusione delle venule centro lobulari che può causare congestione epatica fino a necrosi parenchimale. È stato descritto un caso fatale di malattia veno-occlusiva in un neonato la cui madre aveva assunto un fitoterapico contenente alcaloidi pirrolizidinici durante la gravidanza [5].

Piante contenenti diterpeni neoclerodanici

I diterpeni neoclerodanici (teucvina, teucvidina, teujna, teucrina) sono un gruppo di sostanze utilizzate in passato per le loro proprietà insetticide, delle quali è tuttavia oggi ben noto il potenziale di epatotossicità. La principale pianta contenente tali sostanze è il Camedrio (*Teucrium chamaedrys*), utilizzato come depurativo del fegato e dimagrante, dichiarato veleno dal Ministero della Sanità nel 1996. Sebbene siano stati descritti numerosi casi di epatite acuta, anche fulminante [6], come accade con molti fitoterapici, è ancora oggi possibile reperirlo sul mercato erboristico e farmaceutico, oltre ad essere diffusamente venduto *online* [7]. Il Camedrio è noto anche come Erba Querciola o *Germander* per gli anglosassoni.

Contaminazioni

In alcuni casi, anche quando i prodotti fitoterapici non sono epatotossici e vengono utilizzati con le modalità più opportune, si possono verificare intossicazioni e danni epatici per la presenza di contaminanti. Specie fungine e batteriche entrate in contatto col prodotto a causa di una cattiva conservazione, possono ad esempio produrre sostanze estremamente epatotossiche e/o cancerogene come le aflatossine. Un ulteriore problema è quello dei metalli pesanti, contenuti a volte anche in alti livelli, specialmente nei prodotti di importazione asiatica (alcune stime indicano la presenza di una significativa contaminazione addirittura del 25% dei prodotti asiatici, nel 7% dei quali sono stati riscontrati anche farmaci di sintesi [2]. Nel 2002, ad esempio, le autorità giapponesi hanno ricevuto la denuncia di 474 casi di epatotossicità associata all'uso di prodotti vegetali dimagranti, molti dei quali contenenti fenfluramina (non riportato in etichetta) [2, 3].

Conclusioni: ruolo della Fitovigilanza in Medicina Interna

Di fronte ad un evento clinico di epatopatia o di insufficienza epatica, anche grave, è sempre opportuno indagare in anamnesi l'assunzione di fitoterapici o di prodotti di origine naturale, spesso assunti al di fuori della prescrizione medica.

Dal momento che l'epatotossicità può essere dovuta sia ad un uso scorretto (tempi e/o dosi incongrue) di fitoterapici, sia alla presenza di contaminanti botanici, chimici o biologici, è sempre opportuno indagare con estrema attenzione le caratteristiche del prodotto assunto, cercando ove possibile di risalire alla ditta produttrice, alla ditta importatrice o al lotto.

Queste informazioni possono essere, infatti, utili al centro di Farmacovigilanza e Fitovigilanza che dovrà essere sempre contattato, in modo da poter facilitare le necessarie operazioni di tipo regolatorio. Oltre a segnalare l'evento al servizio di Farmacovigilanza competente, è consigliabile compilare anche l'apposita scheda ministeriale per la segnalazione delle sospette reazioni avverse a fitoterapici ed integratori (disponibile [online](#)

sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it e sul sito www.farmacovigilanza.toscana.it).

Bibliografia

1. Cecchi E, Banchelli G, Vannacci A et al (2006) Patologia iatrogena: epatotossicità da farmaci e prodotti di automedicazione. *Intern Emerg Med (Medicina Italia)* 2:3
2. Ko RJ (1998) Adulterants in Asian patent medicines. *New Engl J Med* 339:847
3. Food and Drug Administration (2002) FDA warns public about Chinese diet pills containing fenfluramine. *FDA News*, 13/08/02 <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2002/NEW00826.html> (ultimo accesso 14/04/08)
4. Stickel F, Baumüller HM, Seitz K et al (2003) Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *J Hepatol* 39(1):62–67
5. Rasenack R, Müller C, Kleinschmidt M et al (2003) Veno-occlusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin. *Fetal Diagn Ther* 18(4):223–225
6. Savvidou S, Goulis J, Giavazis I et al (2007) Herb-induced hepatitis by *Teucrium polium* L.: report of two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19(6):507–511
7. Firenzoli F, Gori L, Di Simone L, Morsuillo M (2006) Erbe in Internet, informazioni a rischio. *Recenti Prog Med* 97(4):189–192
8. Seybold U, Landauer N, Hillebrand S, Goebel FD (2004) Senna-induced hepatitis in a poor metabolizer. *Ann Intern Med* 141(8):650–651



Protocollo per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia della Regione Toscana

Epidemiologia

La malattia tromboembolica venosa (MTEV), i cui quadri clinici principali sono la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), è una condizione frequente e potenzialmente fatale che insorge come complicanza non solo di interventi chirurgici, ma anche di diverse condizioni patologiche mediche. Poiché la maggior parte dei pazienti con EP fatale decede nel giro di poche ore, l'intervento medico deve indirizzarsi non tanto alla diagnosi precoce quanto alla prevenzione. Soprattutto in ortopedia, l'attenzione che si pone al problema deve essere massima.

Razionale

Nell'ambito del laboratorio per la Gestione del Rischio Clinico in Ortopedia, il gruppo di lavoro sulla TVP composto da ortopedici ospedalieri appartenenti ad alcune Aziende Sanitarie delle tre Aree vaste, Medici del Centro Regionale di Riferimento per la Trombosi dell'AOU Careggi ed ergonomi del Centro GRC, ha visionato e selezionato le linee guida nazionali ed internazionali ritenute più rilevanti sulla profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia. Tra i principali documenti analizzati ricordiamo le linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) del 2002 [1], della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) del 2003 [2], quelle dell'American College of Chest Physicians (ACCP) del 2004 [3], quelle dell'International Union of

"Difficile non è sapere, ma saper far uso di quello che si sa"
(Han Fei Tzu)

Angiology (IUA) del 2006 [4] e, infine, il recentissimo documento del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [5]. Inoltre, sono stati di particolare utilità alcuni protocolli e linee guida di Aziende Sanitarie Toscane e di altre Regioni italiane. In particolare, il documento dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena [6] prevede un algoritmo per l'attribuzione di un punteggio di rischio globale per il tipo di procedura e per le caratteristiche del paziente a cui consegue un atteggiamento terapeutico definito. Tale algoritmo è stato discusso e, di conseguenza, adattato dal gruppo di studio alla luce degli orientamenti dei partecipanti, specie in aree di assenza o scarsità di evidenze chiare.

La scheda che viene proposta si pone come strumento di semplice utilizzo per migliorare la pratica clinica quotidiana rispondendo ad alcune esigenze:

- identificare il rischio tromboembolico del paziente ortopedico;
- razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi;
- aiutare il medico nell'identificazione dei dosaggi dei farmaci antitrombotici disponibili in commercio in rapporto alla stratificazione del rischio del singolo paziente;

il tutto in adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia.

La scheda

La scheda si compone di tre parti. La prima pagina (Fig. 1) riporta l'algoritmo che consente di *stratificare il rischio tromboembolico*. L'età è stata individuata come fattore di rischio a sé stante, attribuendo punteggio pari a 0 per i soggetti di età <40 anni e pun-

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome _____ Cognome _____ Et 
 Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso 0 Chirurgia a rischio medio 1 Chirurgia a rischio elevato 3

ARTO INF. E RACHIDE

- Piede
- Emia del disco
- Dinamizzazione
- Artroscopia ginocchio

ARTO SUPERIORE

- Tendini e nervi, mano, biopsie
- Osteosintesi per frattura o pseudotorsioni
- Osteotomie correttive
- Artroscopia
- Artrodesi
- Applicazione fissatore esterno
- Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi
- Chirurgia su parti molli
- Spalla (non protesica)

ARTO INFERIORE

- Tendini e nervi periferici, biopsie
- Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudotorsioni
- Artrodesi piccoli segmenti
- Applicazione fissatore esterno
- Rimozione mezzi di sintesi interni
- Artroscopia caviglia
- Chirurgia su Parti molli
- Ginocchio (non protesica)

ARTO INFERIORE E BACINO

- Osteotomie correttive
- Osteosintesi (ciclo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudotorsioni
- Artrodesi grossi segmenti
- Osteosintesi per frattura di coteile/bacino o pseudotorsioni
- Oncologica su sede ossea e parti molli
- Ginocchio/anca (protesica)
- Ricostruttiva parti molli e osso

ARTO SUPERIORE

- Spalla e gomito (protesica)
- Ricostruttiva parti molli e osso

RACHIDE

- Scheletrica rachide
- Frattura vertebrale somatica

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 punto per item 2 punti per item 3 punti per item

- Uso di estrogeni/progestinici o inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene) #
- Prolungato allattamento (3 gg)
- Presenza CVC
- Infezioni gravi
- Insufficienza respiratoria o cardiaca cronica
- Malattia infiammatoria cronica dell'intestino
- Obesit  grave (indice di massa corporea = peso/altezza² (m): F > 38, M > 30)
- Sindrome nefrotica
- Vene varicose
- Apparecchio gessato arti inferiori
- Laccio arti inferiori per <60 min
- Familiare T* grado con TEV <50 anni
- Diatesi trombotica conosciuta

Pregressa TVP e/o embolia polmonare

Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

Paralisi di uno o pi  arti

Nefropatie in fase acuta

Laccio arti inferiori per >60 min

Trauma grave (soprattutto con fratture di colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale = **TOTALE**

Non si applica profilassi farmacologica a causa di: _____

Data: ___/___/___

Fig. 1. Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia Ortopedica

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	1° dose: Anestesia generale; 1-2 h prima (alla pronestesia); Anestesia spinale/epidurale; 12 h prima	Di norma: 7 giorni In caso di immobilit� prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
	Eparina a basso peso molecolare	Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	
2 RISCHIO ELEVATO	Eparina a basso peso molecolare	1° dose: Anestesia generale o anestesia spinale/epidurale; 12 h prima	Di norma: 7 giorni In caso di immobilit� prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux	Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	
3 RISCHIO ELEVATISSIMO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux	1° dose: Anestesia generale o anest. spinale/epidurale; 12 h prima	Limite minimo: 7 giorni Si deve considerare l'opportunit� di prolungare la profilassi fino a 4-5 settimane nella chirurgia protesica dell'anca e anche pi� a lungo in tutte le condizioni di immobilit� prolungata o quando non � utilizzata la pompa muscolare del polsaccio.
	+ eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump)	Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento Le calze/gambaletti antitrombo vanno indossate dall'ingresso in sala operatoria fino alla dimissione. Gli altri mezzi fisici vanno applicati nel perioperatorio e mantenuti fino a mobilizzazione.	Altre situazioni cliniche particolari vanno valutate caso per caso.

* Nei pazienti con rischio elevato, di sanguinamento considerare l'opportunit  di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (preferibilmente compressione pneumatica intermittente).
 ** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3,   rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici e del fondaparinux.
 In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Fig. 2. Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

teggio 1 per i soggetti di et  ≥ 40 anni. Per quanto riguarda la seconda sezione, gli interventi sono stati classificati in tre classi di rischio: a basso rischio (punteggio = 0), a rischio medio (punteggio = 1) ed a rischio elevato (punteggio = 3). Agli elementi intrin-

Dosaggio dei farmaci antitrombotici per la prevenzione del TEV in ortopedia (rischio elevato ed elevatissimo)

Farmaci	Dose pre-operatoria	Timing pre-operatorio	Dose post-operatoria	Timing post-operatorio
Dalteparina	5000 U	12 h	5000 U	12h, poi 1/die
Enoxaparina	4000 U	12 h	4000 U	12h, poi 1/die
Nadroparina	2850 U (0,3ml*)	12 h	2850 U (0,3ml*) 3800 U (0,4 ml [†])	12h, poi 1/die per 3 giorni 1/die dal IV giorno
Parnaparina	4250 U (0,4 ml)	12 h	4250 U (0,4 ml)	12h, poi 1/die
Reviparina	4200 U	12 h	4200 U	12h, poi 1/die
Bemiparina	No	No	3500 U	6h, poi 1/die
Fondaparinux	No	No	2,5 mg	6h, poi 1/die

Nota: per tutti i farmaci (eccetto nadroparina e fondaparinux) in caso di BMI >30 aumentare la dose del 25%
 (*): Peso corporeo > 90 kg; 0,4 ml (†) Peso corporeo > 90 kg; 0,6 ml
 (‡) Peso corporeo < 50 kg; 0,2 ml (§) Peso corporeo < 50 kg; 0,3 ml

Dosaggio dei farmaci antitrombotici per la prevenzione del TEV in ortopedia (rischio medio)

Farmaci	Dose pre-operatoria	Timing pre-operatorio**	Dose post-operatoria	Timing post-operatorio
Dalteparina	2500 U	1 - 2 h	2500 U	1/die
Enoxaparina	4000 U	12 h	4000 U	12h, poi 1/die
Nadroparina	2850 U (0,3ml*)	2 - 4 h	2850 U (0,3ml*)	1/die
Parnaparina	3200 U (0,3 ml)	2 h	3200 U (0,3 ml)	1/die
Reviparina	1750 U	2 h	1750 U	1/die
Bemiparina	No	No	2500 U	6h, poi 1/die

Nota: per tutti i farmaci (eccetto nadroparina) in caso di BMI >30 aumentare la dose del 25%
 (*) Peso corporeo > 90 kg; 0,4 ml (**) Se anestesia spinale somministrare 12 ore prima
 (†) Peso corporeo < 50 kg; 0,2 ml

Fig. 3. Dosaggio dei farmaci antitrombotici per la prevenzione del TEV in ortopedia

seci all'atto chirurgico si associano fattori di rischio individuali per il TEV (uso di estrogeni/progestinici, gravidanze, traumi gravi, etc.) che la scheda ricerca in modo sistematico ed esplicito nella terza sezione ed ai quali sono stati assegnati punteggi variabili da 1 a 3. Nella seconda pagina (Fig. 2) viene proposta la *tipologia e la durata dello schema di profilassi* in base al rischio globale assegnato attraverso l'applicazione dell'algoritmo. La terza pagina (Fig. 3) riporta il *dosaggio ed il timing dei diversi farmaci antitrombotici* disponibili in commercio relativamente ai casi di rischio "elevato o elevatissimo" e di rischio "medio". Va precisato che l'ambito di applicazione di questa scheda   limitato ai soli pazienti ricoverati in regime di ricovero ordinario, *Day Hospital* o *Day Surgery*.

Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del paziente Regione Toscana
 In collaborazione con G. Forgeschi, D. Poli, D. Prisco

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2002) Prophylaxis of venous thromboembolism. www.sign.ac.uk
2. Siset (2003) Linee guida per diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. Haematologica suppl 18, www.siset.org
3. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (2004) Chest 126:S172-S687
4. Prevention and treatment of venous thromboembolism (2006) International Consensus Statement. Int Angiol 25:1001-1061
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk
6. Gruppo di lavoro ad hoc dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (2006) Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia

IMPRESSUM

Insero alla rivista "Internal and Emergency Medicine" Vol. 3 Num. 2
 Editore: Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, 20137 Milano

Stampa: Grafiche Porpora, Segrate (MI) - Copyright   SIMI, Societ  Italiana di Medicina Interna