

Medicina Italia

Internal
and
Emergency
Medicine

I "nuovi" markers renali di malattia cardiovascolare

Pietro Amedeo MODESTI, Maria Teresa TANZI

Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze

Introduzione

Negli ultimi anni la considerazione del clinico verso le alterazioni, anche modeste, della funzione renale è cresciuta notevolmente. La presenza di una microalbuminuria, convenzionalmente definita come escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 e 300 mg al giorno, è indice di un'alterata funzione endoteliale; gli studi clinici ed epidemiologici con lunghi periodi di *follow-up* hanno dimostrato che la presenza di microalbuminuria è associata ad aumentato rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare. Questa associazione è stata dimostrata anche in pazienti apparentemente sani (non affetti da diabete mellito o ipertensione). D'altra parte ampi studi condotti a livello di comunità hanno dimostrato in maniera inequivocabile che anche una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare è associata ad aumentato rischio di complicanze cardiovascolari [1–5]. Sulla base di queste osservazioni sono stati modificati i criteri per la diagnosi di danno renale cronico (in presenza di microalbuminuria è possibile parlare di danno renale cronico anche se la velocità di filtrazione glomerulare, VGF è normale) e l'*American Heart Association* (AHA) nel 2003 ha emesso uno *statement* con il consiglio di estendere lo *screening* del danno renale cronico a tutti i pazienti ad alto rischio [6]. La misurazione

di microalbuminuria e di VGF è oggi molto semplice e lo *screening* ha un basso costo perchè sono disponibili sistemi di dosaggio colorimetrico sensibili anche a basse dosi di albuminuria e la velocità di filtrazione glomerulare può essere facilmente calcolata dal medico sulla base della creatinina sierica, del peso e dell'età del paziente (formula di Cockcroft Gault). Ma il punto più importante che riguarda il clinico è la scelta decisionale che lo attende una volta rilevata la presenza di microalbuminuria o di un'alterazione della *Glomerular Filtration Rate* (GFR): "devo sempre iniziare un trattamento farmacologico?" È giusto pensare che lo *screening* di popolazione consigliato dall'AHA possa tradursi in un aumento della medicalizzazione di soggetti altrimenti normali?

Lo scopo di questa rassegna è di esaminare in dettaglio le evidenze che hanno portato alla ribalta i marcatori renali, le modalità con le quali ricercarli nella pratica clinica quotidiana e le ricadute sulle scelte terapeutiche.

La microalbuminuria

Definizione. La presenza di microalbuminuria (MA) è convenzionalmente definita come l'escrezione urinaria di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min o tra 30 e 300 mg/24h. Per evitare

Tabella 1. Confronto tra le metodiche usate per il rilievo clinico di microalbuminuria

Raccolta del campione	Urine 24h	Urine della notte	Spot urine		
			Albumina	A/C ratio Mattino	A/C ratio Random
Parametro di misura	mg/24h	µg/min	mg/L	mg/g	mg/g
Normale	<15	<10	<10	<10 (M)	<10 (M)
Normale-Alto	15–30	10–20	10–20	10–20 (M) 15–30 (F)	10–20 (M) 15–30 (F)
Microalbuminuria	30–300	20–200	20–200	20–200 (M) 30–300 (F)	20–200 (M) 30–300 (F)
Macroalbuminuria	>300	>200	>200	>200 (M) >300 (F)	>200 (M) >300 (F)
Semplice	No	Si		Si	Si
Importanza dell'esercizio fisico	Si	No		No	Talvolta
Variabilità intra-individuale	Alta	Moderata		Moderata	Alta
Note	Raramente usata	Pratica per il monitoraggio		Ideale per screening	Usata per screening

raccolte urinarie poco pratiche che tengano conto del tempo, la *National Kidney Foundation* e l'*American Heart Association* consigliano il calcolo del rapporto tra concentrazione di albumina e concentrazione di creatinina in un singolo campione di urine (*spot*) meglio se raccolto al mattino (Tabella 1) [7].

L'impiego delle raccolte *spot* richiede che si tenga conto dei fattori in grado di influenzare questa misurazione. In particolare la pressione arteriosa, l'ora del giorno, digiuno o non a digiuno, l'introito di sodio, e la volemia influenzano l'escrezione di albumina, mentre il sesso e la massa muscolare possono influenzare l'escrezione di creatinina. L'escrezione di albumina è almeno del 25% più bassa durante la notte rispetto al giorno e, inoltre, la MA può subire variazioni giornaliere dal 40% al 100%. Per questo sono necessarie almeno tre misurazioni in un periodo di 2–3 mesi prima di determinare i livelli del rapporto tra concentrazione di albumina e concentrazione di creatinina in un paziente.

Prevalenza. Dati ricavati sulla popolazione generale mostrano che la MA è tutt'altro che infrequente. Studi condotti sia in Europa che negli Stati Uniti mostrano che nella popolazione generale la prevalenza di MA è intorno al 7% [8] con valori intorno al 5% anche nei soggetti apparentemente sani (non diabetici, non ipertesi, senza storia di malattia cardiovascolare o alterazione della creatinina sierica) [9]. Queste percentuali salgono negli studi che hanno considerato solo i soggetti di età adulta [10].

Naturalmente la prevalenza è più alta nei pazienti con ipertensione o con diabete mellito anche se sono presenti disparità nei vari studi legate a criteri di inclusione dei pazienti ed in particolare alla comorbidità. Nei soggetti ipertesi non diabetici la prevalenza è intorno al 15% (*range* 5–40%) [11–13], mentre nei soggetti con DM tipo 2 la prevalenza è superiore al 20% (*range* 12–40%) e sale a valori superiori al 30% se si considerano i soggetti con età superiore a 55 anni o con comorbidità [14, 15].

Valore prognostico della MA. Alcuni dati suggeriscono l'esistenza di una relazione tra presenza di microalbuminuria ed alterazione della funzione endoteliale così che la presenza di microalbuminuria costituisce un marker non solo di danno

renale, ma un indice della presenza di una più generalizzata alterazione vascolare. I dati più importanti relativi al valore prognostico della microalbuminuria derivano da studi di follow-up della popolazione.

- Soggetti ad alto rischio. In uno studio prospettico condotto su 3 coorti di pazienti ricoverati in unità coronarica per infarto miocardico, Berton e colleghi [16] hanno dimostrato che il rapporto albumina/creatinina urinaria è un predittore indipendente della mortalità nei primi 7 giorni dopo il ricovero per infarto miocardico (l'analisi multivariata includeva l'età, la frazione di eiezione del VS, il picco di CPK.MB e la trombolisi). Pazienti con un rapporto aumentato avevano un rischio aumentato di 3–5 volte rispetto a pazienti con valori normali. Anche l'analisi retrospettiva dei dati dello studio HOPE e MICRO-HOPE [15, 17] mostra una associazione continua tra rischio cardiovascolare e microalbuminuria con un rischio che diviene significativo per valori di 4,4 mg/g al di sotto dei valori di *cut-off* attualmente considerati.
- Soggetti a basso rischio. Uno dei più importanti studi del corso naturale della microalbuminuria in relazione allo sviluppo di complicanze renali e cardiovascolari è stato lo studio PRE-VEND (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*) nel quale sono stati raccolti campioni delle urine del mattino di oltre 40.000 residenti a Gottinga [18]. Anche se la prevalenza di diabete e di ipertensione era solo del 2,6% e dell'11% rispettivamente, il 25% della popolazione aveva una escrezione di albumina superiore ai valori considerati normali. Infatti, una proteinuria franca (>200 mg/L) era presente nello 0,2% dei residenti; il 7,2% aveva microalbuminuria ed il 16% della popolazione aveva valori di albuminuria alto-normali (tra 10 e 20 mg/L). La microalbuminuria aveva una prevalenza del 6,6% anche nei soggetti non ipertesi e non diabetici. Al termine di un *follow-up* medio di 2,6 anni la presenza di microalbuminuria (20–200 mg/dL) era associata ad un aumento di 3 volte della mortalità per cause cardiovascolari. I dati di questo studio mostrano che anche nella popolazione generale l'aumento della mortalità è continuo ed è già significativo per con-

centrazione di albuminuria di 10–20 mg/L. Questi dati sono stati ottenuti su popolazione generale, in presenza di soggetti con storia di cardiopatia ischemica, diabete o ipertensione. Tuttavia, anche gli studi che hanno escluso pazienti con cardiopatia ischemica hanno fornito dati simili. Nello studio EPIC-Norfolk, condotto negli anni 1993–2002 su un campione di 20.911 soggetti senza storia di cardiopatia ischemica, la microalbuminuria era un predittore indipendente di mortalità sia cardiovascolare che generale senza differenze tra i due sessi [19]. Il gruppo in cui era evidente un aumento degli eventi era quello con valori di microalbuminuria compresi tra 0,91–2,49 mg/mmol corrispondenti a 8–22 mg/g di creatinina. Anche i 2762 partecipanti al *Third Copenhagen City Heart Study* non avevano storia di cardiopatia ischemica, ma il rischio relativo di Coronary Heart Disease (CHD) (2,0; 95% CI 1,4–3,0; p 0.001) e morte (1,9; 95% CI 1,5–2,4; p 0.001) era già aumentato per valori di MA superiori a 4,8 μ g/min (corrispondenti a 6,9 mg/24h), indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla *clearance* della creatinina, dall'ipertensione e dai lipidi plasmatici [20]. Particolare valore assume poi lo studio condotto sulla popolazione di Framingham dove sono stati esclusi non solo i soggetti con storia di cardiopatia ischemica, ma anche i diabetici e gli ipertesi [21]. In questa popolazione un aumento della mortalità era rilevabile per valori di rapporto tra MA e creatinina urinaria superiori a 3,9 mg/g negli uomini e 7,7 mg/g nelle donne, ben al di sotto dei valori considerati come normali.

Questi dati non solo dimostrano il ruolo predittivo della MA, ma suggeriscono l'opportunità di una futura revisione dei limiti superiori di normalità con nuovi limiti definiti per valori più bassi.

La ridotta funzione renale

Definizione. Negli studi clinici la funzione renale ed in particolare la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è di solito stimata piuttosto che misurata direttamente. In passato il calcolo della VFG era effettuato impiegando la formula di Cockcroft-Gault sulla base dei valori della creatinina sierica, del sesso, dell'età e del peso ideale (Tabella 2). Questa formula richiede la conoscenza del peso e dell'altezza del soggetto, due misure antropometriche che non sono di solito disponibili nella *routine* dei laboratori di analisi. Per questo motivo, e non per una bassa affidabilità della formula, recentemente sono state proposte altre formule che per calcolare la VFG impiegano solo parametri di laboratorio e non impiegano né il peso né l'altezza.

Esiste quindi la possibilità di ottenere una stima della VFG del paziente direttamente con gli esami di *routine* eseguiti dal laboratorio, anche se tale opportunità viene riservata agli studi clinici e non è di solito implementata nei reparti ospedalieri.

In base alla VFG, l'insufficienza renale può essere distinta in 5 stadi caratterizzati rispettivamente da funzione renale normale (>90 ml/min, Stadio 1), ridotta in maniera lieve (90–60 ml/min, Stadio 2), moderata (60–30 ml/min, Stadio 3), grave (30–15 ml/min, Stadio 4) o insufficienza renale cronica (<15 ml/min, Stadio 5). Accanto a questa suddivisione da alcuni anni la

Tabella 2. Formule impiegate per il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

<i>Cockcroft-Gault</i>	
mL/min =	
Maschio	$[(140 - \text{age}) \times (\text{weight})] / 72 \times \text{Cr}$
Femmina	$\text{GFR}_{\text{Cr}} \times 0,85$
BSA corretto	$\text{GFR}_{\text{Cr}} \times (1,73/\text{BSA})$
<i>MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)</i>	
mL/min/1.73 m ² =	
Maschio	$170 \times (\text{Cr})^{-0,999} \times (\text{age})^{-0,176} \times (\text{BU})^{-0,170} \times (\text{Alb})^{0,318}$
Maschio di colore	$\text{MDRD} \times 1,180$
Femmina	$\text{MDRD} \times 0,76$
Femmina di colore	$\text{MDRD} \times 0,762 \times 1,180$
<i>SMDRD (simplified MDRD)</i>	
mL/min/1.73 m ² =	
Maschio	$186,3(\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{age})^{-0,203}$
Maschio di colore	$\text{sMDRD} \times 1,212$
Femmina	$\text{sMDRD} \times 0,742$
Femmina di colore	$\text{sMDRD} \times 1,212 \times 0,742$

SCr è la creatinina sierica, BUN è l'azotemia e Alb è l'albumina sierica. Nei pazienti con funzione renale ridotta ($\text{GFR} < 35$ mL/min), le formule tendono a sovrastimare la vera funzione renale e questo può rappresentare un potenziale pericolo se il medico non ne tiene conto.

National Kidney Foundation e la *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* hanno introdotto il termine di danno renale cronico (Chronic Kidney Disease, CKD) che comprende quelle condizioni nelle quali è presente da almeno tre mesi una anomalia funzionale o strutturale del rene che si manifesta come:

- riduzione della *clearance* della creatinina al di sotto di 60 ml/min/1,73 m²
- presenza di una alterazione anatomo-patologica o presenza di un *marker* di danno renale (anomalia nella composizione del sangue, delle urine o anomalia in test di *imaging*) (più comunemente la presenza di microalbuminuria).

Valore prognostico della ridotta VFG. La relazione tra riduzione della funzione renale e mortalità è stata studiata in condizioni diverse, con studi condotti a livello di comunità in pazienti con malattia cardiovascolare ed in pazienti con insufficienza renale cronica o con studi condotti con metodi di tipo epidemiologico (studi trasversali o di coorte) o con studi clinici controllati.

- Soggetti ad alto rischio. Nei pazienti che hanno già avuto un evento (infarto miocardico) la presenza di un danno renale cronico aumenta l'incidenza di eventi avversi a breve termine (1–6 mesi) [22–24]. In un'analisi combinata di 12.000 pazienti sottoposti a trattamento fibrinolitico dopo infarto miocardico acuto, la presenza di un moderato danno renale cronico aumentava del 38% la mortalità cardiovascolare a 2 anni [23]. Nei 14.527 pazienti arruolati nello studio Valiant (*follow-up* medio di 24,7 mesi) una riduzione di 10 ml della VFG era associata ad un aumento del 10% del rischio di morte o di eventi cardiovascolari indipendentemente dal trattamento (captopril o valsartan) al quale erano assegnati [25]. Informazioni importanti su pazienti ipertesi ad alto rischio vengono anche dallo studio ALLHAT che ha avuto il pregio di fotografare una situa-

zione che si verifica sul campo. Lo studio è infatti gravato da una bassa assiduità da parte dei pazienti a continuare i trattamenti ai quali erano stati assegnati al momento della randomizzazione, che limita la possibilità di effettuare confronti tra i diversi schemi terapeutici ma fotografa una situazione reale. La bassa *compliance* terapeutica è infatti proprio uno degli elementi più importanti che distinguono la pratica clinica dagli studi clinici controllati. In ogni caso, indipendentemente dal trattamento assegnato, i pazienti di oltre 55 anni che al momento dell'arruolamento avevano una VFG <60 ml/min/1,73 m² avevano un rischio doppio di andare incontro ad un evento cardiovascolare (15% a 6 anni) rispetto a quello di andare in dialisi (6% in 6 anni). Nello studio HOPE il peso prognostico di valori di creatinina sierica compresi tra 1,4 e 2,3 mg/dl era comparabile a quello del diabete (perché nei due gruppi di pazienti l'aumento del rischio di *end point* combinato, (infarto miocardico, stroke o mortalità cardiovascolare) era del 40% e del 42% rispettivamente [26]. Quindi la presenza di danno renale è un importante predittore sia a breve che a lungo termine in soggetti ad alto rischio.

- Soggetti a basso rischio. Dati importanti per la comune pratica clinica vengono dall'esame degli studi condotti su pazienti a basso rischio. Uno studio condotto da Go e collaboratori sul *data base* del *Kaiser Permanente Medical Center of South Francisco Bay Area*, un largo *data base* che raccoglieva circa il 35% dei soggetti residenti in un'area della California del Nord (1.120.295 pazienti) [27] ha mostrato che nella popolazione generale la ridotta VFG è un importante predittore di eventi cardiovascolari e mortalità, così che nei pazienti con GFR<15 ml/min il rischio di eventi era aumentato di 18 volte rispetto ai soggetti con funzione normale o lievemente ridotta. Poiché l'angina e l'infarto miocardico erano gli eventi più frequenti tra le complicanze cardiovascolari, la ridotta funzione renale appare come un fattore predittivo indipendente di malattia coronarica. Le prime informazioni che legano la prognosi del paziente iperteso alla sua funzione renale sono venute dallo studio *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*, condotto su 18.597 ipertesi con un *follow-up* medio di 3,8 anni. Un'analisi di questi dati [28] ha poi dimostrato che la presenza di una creatinina sierica superiore a 1,3 mg/dl costituisce un importante elemento per la stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso. Infatti, mentre il gruppo totale aveva in media 10,5 eventi/100 pazienti/10 anni i soggetti con creatininemia superiore a 1,3 mg/dl avevano in media 28,2 eventi/100 pazienti/10 anni (28% di eventi in 10 anni è ben al di sopra della probabilità del 20%, limite al di sopra del quale si parla di alto rischio). Per questi motivi la creatininemia era stata inserita nelle linee guida del 2003 come predittore del rischio nei pazienti ipertesi. La semplice misurazione della creatinina sierica può avere dei limiti come unica stima della funzione renale, specialmente nei soggetti anziani e con ridotte masse muscolari, per questo motivo le nuove linee guida [29] prevedono che in tutti i pazienti ipertesi debbano essere eseguite la misura dei livelli di creatini-

na sierica, la stima del valore di VFG e la misurazione della microalbuminuria come test di *routine*.

Come tradurre queste informazioni nella pratica clinica?

Di recente anche l'*American Heart Association* e la *National Kidney Foundation* hanno emesso uno statement congiunto che consiglia di estendere la ricerca dei segni di un danno renale cronico a tutte le categorie di soggetti con malattia cardiovascolare conclamata o a rischio per la malattia (Tabella 3) [30]. Questo tipo di strategia (prevenzione mirata sui soggetti ad "alto rischio") indubbiamente ha dei vantaggi di tipo economico rispetto allo *screening* sulla popolazione generale, perché limita il numero di soggetti che devono essere sottoposti a *screening* per individuarne uno positivo. In questo caso infatti l'*NNTS* o *number needed to screen* (numero di soggetti da sottoporre a *screening* per trovare un caso positivo) sarà presumibilmente basso.

Lo scopo di uno *screening* è individuare soggetti che dovrebbero essere trattati in maniera diversa. In questo senso questa strategia potrebbe avere dei limiti perché:

- molti soggetti individuati con questa procedura potrebbero già seguire un trattamento farmacologico appropriato (inibitori della Ang II) e quindi i risultati dello *screening* non influenzerebbero le scelte terapeutiche;
- lo *screening* potrebbe non essere applicato a tutti i soggetti realmente a rischio presenti nella popolazione generale perché, ad esempio, il 50% dei pazienti diabetici non sa di esserlo e quindi non verrebbe sottoposto al test.

L'*International Society of Nephrology* ha invece proposto l'applicazione dello *screening* all'intera popolazione [7]. Infatti la ricerca di un danno renale cronico mediante dosaggio della microalbuminuria e della creatininemia rispetta molti dei criteri di Wilson-Jungner (Tabella 4) [31].

Un'applicazione dello *screening* su una popolazione più ampia potrebbe permettere di individuare i soggetti con danno renale cronico, sia tra quelli che sanno di non essere diabetici o ipertesi che tra quelli che non sanno di esserlo. In questo caso il numero di pazienti da sottoporre allo *screening* per trovarne uno positivo (con MA o con VFG <60 ml/min) (NNTS) sarebbe

Tabella 3. Attuali raccomandazioni dell'*American Heart Association* e della *National Kidney Foundation*

CHI sottoporre a screening per danno renale cronico:

Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare, includendo:

- cardiopatia ischemica
- insufficienza cardiaca
- diabete
- ipertensione

COME effettuare lo screening per danno renale cronico:

1. misurare il rapporto albumina/creatinina su un campione di urine qualunque (meglio sulle urine del mattino). Se il rapporto è >30 mg/g ripetere l'esame nei successivi 3 mesi (la raccolta delle 24 ore non è necessaria per lo *screening*)
2. misurare la creatinina sierica e calcolare la GFR (se la stima è <60 mL/min per 1,73 m², ripetere nei successivi 3 mesi)

indubbiamente più alto, con un aumento dei costi sia economici che sociali. I costi economici potrebbero essere contenuti dai progressi delle tecnologie diagnostiche, ma alcune esperienze condotte negli Stati Uniti hanno fatto temere che l'esecuzione di programmi di *screening* sul posto di lavoro potrebbe tradursi in problemi sociali come un aumento dell'assenteismo [32].

Gli studi che permettono di guidare in queste difficili scelte di politica sanitaria sono ancora molto limitati. Uno studio condotto recente effettuato in Norvegia [33] ha confrontato l'efficacia di diverse strategie di *screening* volte a identificare una VFG <60 ml/min/1.73 m². Se lo *screening* è applicato a tutta la popolazione (come consigliato dall'*International Society of Nephrology*) si individuano il 100% di soggetti a rischio, ma si ha un NNTS di 20,6. Se invece lo *screening* viene ristretto ai diabetici, agli ipertesi e ai soggetti con anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (la procedura che più si avvicina a quella proposta dall'AHA) si ha un NNTS più basso (devo esaminare solo 6,1 soggetti per trovarne uno positivo), ma si identifica solo il 57,5% dei soggetti positivi nella popolazione (Tabella 5) [35]. L'inclusione

Tabella 4. Criteri di Wilson-Jungner per l'applicabilità di una procedura di *screening*

1. La patologia oggetto dello *screening* deve costituire un importante problema di salute pubblica
2. La storia naturale della malattia deve essere nota
3. La diagnosi deve essere possibile nelle fasi precoci
4. Deve essere disponibile un trattamento applicabile alle fasi precoci
5. Deve essere disponibile un test per individuare le fasi precoci di malattia
6. Il test deve avere valori precisi di *cut off*
7. L'intervallo di tempo che deve trascorrere tra due test dovrebbe essere noto
8. L'aumento del carico di lavoro in caso di risposta positiva al test deve essere accettabile
9. I benefici dello *screening* dovrebbero superare i rischi fisici e psicologici
10. Lo *screening* e l'eventuale trattamento seguente devono avere un vantaggioso rapporto in termini costo/beneficio

di obesità, fumo di sigaretta e familiarità per diabete o ipertensione tra i criteri per essere sottoposti al test, fa salire la percentuale identificata all'81,4%, ma porta l'NNTS a 19,1. Secondo questi dati, un utile compromesso è dato dall'inclusione dell'età (>55 anni) tra i criteri perché la percentuale di soggetti identificati sale al 93% (alta sensibilità) con un NNTS di 8,7 (un buon rapporto costo beneficio). A questo contribuisce probabilmente il fatto che in quella fascia di età si ha un'alta prevalenza di ipertensione e diabete non diagnosticati.

Conclusioni

I pazienti che attualmente sono in dialisi costituiscono solo la punta dell'iceberg di tutti i soggetti con danno renale cronico. Questi ultimi devono essere identificati e trattati precocemente. Infatti solo alcuni dei soggetti con danno renale cronico raggiungeranno la dialisi, mentre la grande maggioranza ha un'alta probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare o ad una morte cardiovascolare precoce. Attualmente i trattamenti preventivi efficaci sono disponibili e di basso costo. Queste premesse rendono l'esecuzione di *screening* per l'identificazione del danno renale cronico non solo una raccomandazione, ma una necessità.

Bibliografia

1. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC et al (2004) Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44:198–206
2. Levey AS, Betó JA, Coronado BE (1998) Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853–906
3. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al (2001) Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12:218–225
4. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al (2001) Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286:421–426
5. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT et al (2003) Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 87:S24–31

Tabella 5. Confronto di efficacia tra diverse strategie di *screening*

Strategia di screening	Casi positivi trovati tra i soggetti sottoposti a screening	Percent. della popolazione sottoposta a screening	NNTS
DM/HT	44,2	12,0	5,9
DM/HT/famil.per DM o HT	59,8	41,8	15,3
DM/HT/CVD	57,5	16,0	6,1
DM/HT/CVD/obesita/fumo	73,8	50,0	15,8
DM/HT/CVD/obesita/fumo/famil per DM o HT.	81,4	66,9	19,1
DM/HT/>55 anni	93,2	37,1	8,7
linee guida UK CKD	60,9	19,9	8,6
linee guida US KDOQI	89,3	29,0	8,7
linee guida ISN (tutti)	100,0	100,0	20,6

DM, Diabetes Mellitus; HT, Ipertensione; CVD, Cardiovascular Disease; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ISN, International Society of Nephrology

NNTS, Number needed to screen per trovare un caso positivo

6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108:2154–2169
7. De Jong PE, Curhan GC (2006) Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 17:2120–2126
8. De Zeeuw D, Parving HH, Henning RH (2006) Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2100–2105
9. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al (2007) Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 96:247–257
10. Hao Z, Konta T, Takasaki S et al (2007) The association between microalbuminuria and metabolic syndrome in the general population in Japan: the Takahata study. *Intern Med* 46:341–346
11. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM et al (1992) Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 61:94–97
12. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH (1992) Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 152:373–377
13. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE (1974) Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 7868:1190–1192
14. Dinneen SF, Gerstein HC (1977) The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157:1413–1418
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253–259
16. Berton G, Cordiano R, Palmieri R et al (2001) Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 22:1466–1475
17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145–153
18. Hillege HL, Fidler V, Diercks et al (2002) Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106:1777–1782
19. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al (2004) Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 33:189–198
20. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al (2004) Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32–35
21. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al (2005) Low-Grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 112:969–975
22. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al (2002) Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination *Ann Intern Med* 137:563–570
23. Januzzi JL, Cannon CP, Di Battiste PM et al (2002) Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial) *Am J Cardiol* 90:1246–1249
24. Gibson CM, Karha J, Murphy SA et al (2003) Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 42:7–16
25. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al (2004) Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1285–1295
26. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al (2001) Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134:629–636
27. Go AS, Chertow GM, Fan D et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–1305
28. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al (2002) HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 20:2301–2307
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al (2007) 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* 25:1105–1187
30. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E et al (2006) Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 114:1083–1087
31. Wilson JM, Jungner F (1968) Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers, No 34, Geneva, World Health Organization
32. Johnston ME, Gibson ES, Terry CW et al (1984) Effects of labelling on income, work and social function among hypertensive employees. *J Chronic Dis* 37:417–423
33. Hallan SI, Dahl K, Oien CM et al (2006) Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333:1047. *Stroke* 37:2892–2897

Gestione ambulatoriale delle urgenze vascolari differibili

Giancarlo LANDINI*, Grazia PANIGADA**

*U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Cecina (LI); **U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Pescia (PT)

Premesse

L'attuale organizzazione ospedaliera richiede sempre più frequentemente il ricovero esclusivo di pazienti con patologie acute non gestibili con efficacia e sicurezza con modalità organizzative

differenti. L'ospedale è visto "come una risorsa da usare solo quando è indispensabile e per il tempo strettamente necessario". Nel contempo si sviluppano le attività a ciclo diurno ed ambulatoriali che devono risolvere problemi per i quali in passa-

to si ricorreva al ricovero. Questo naturalmente dovrà avvenire con impiego di risorse che non potrà eccedere quelle utilizzate in passato per il ricovero e con le salite garanzie di efficacia e sicurezza per il paziente.

In tale contesto appare utile poter disporre di un organizzazione che ci permetta di trattare con modalità alternative al ricovero ordinario quelle urgenze vascolari che definiremmo differibili, che necessitano di adeguata diagnostica clinica e strumentale nonché di trattamenti specifici, ma che possono essere gestite efficacemente a livello ambulatoriale se si dispone di un'organizzazione che preveda la completa presa in carico del paziente e salvaguardi livelli elevati assistenziali nonché una qualità della vita perlomeno non inferiore ai pazienti ricoverati.

Queste modalità assistenziali hanno trovato modo di realizzarsi nelle Unità Operative di Medicina Interna, che disponevano di *Day Service* con annesso un Servizio di Diagnostica Vascolare, con comprovate competenze angiologiche e cerebrovascolari.

La gestione ambulatoriale è rivolta alle seguenti patologie: trombosi venosa profonda (TVP), ischemia critica degli arti inferiori (CLI), ischemia cerebrale transitoria (TIA).

Queste patologie in passato afferivano al PS e poi venivano avviate al ricovero e comportavano di solito degenze non brevi.

Modelli organizzativi

La realizzazione di tali modelli prevede l'attivazione di un *percorso territorio ospedale* prefissato e condiviso che legghi insieme i vari operatori coinvolti: in particolar modo, il Medico di Medicina Generale (MMG) e lo specialista Internista Ospedaliero con competenza vascolare. Inoltre è stato instaurato un percorso con il Dipartimento d'Emergenza, in modo che i pazienti con queste determinate patologie, se ne hanno le caratteristiche, non siano ricoverati ma seguano il percorso ambulatoriale.

Abbiamo effettuato riunioni preliminari per definire programmi e modalità di diagnosi clinica mediante uso di *score* adeguati, in modo da limitare le richieste inappropriate di accesso al percorso.

Sono stati stabiliti i criteri per ricoverare o trattare ambulatorialmente il paziente.

E' stato attivato un *servizio di diagnostica vascolare* aperto 5 giorni la settimana con possibilità di accesso diretto con modalità concordate differenziate in base al grado di priorità stabilito. All'interno del *day service* è stato reso possibile il completamento diagnostico richiesto dalla tipologia di paziente, nonché le consulenze specialistiche ed i trattamenti specifici laddove indicati.

Trombosi venosa profonda (TVP)

I risultati dei *trials* clinici degli anni novanta hanno dimostrato sicurezza, efficacia ed attuabilità della gestione ambulatoriale di questa patologia grazie alla diagnostica risolutiva ultrasonografica, nonché all'uso nella fase acuta di eparine a basso peso molecolare (EBPM) che non richiedono monitoraggio coagulativi. Attualmente poi è disponibile anche il pentasaccaride con analoghe caratteristiche di maneggevolezza, sicurezza ed efficacia e che può essere somministrato a dosaggio unico indipendente dal peso per pazienti da 50 a 100 Kg.

E' inoltre dimostrato come possa essere concessa, fin dal primo giorno, libera deambulazione con adeguata compressione (calze elastiche di II° classe: monocollant o gambaletto in base alla sede).

Il MMG in caso di sospetta TVP, utilizzando lo *score di Wells*, di cui è ormai da tempo dimostrato il valore predittivo positivo, esegue una prima selezione clinica e programma l'invio urgente all'ambulatorio angiologico se lo *score* fornisce una probabilità alta o intermedia. Nell'Ambulatorio di Angiologia, mediante ecodoppler dettagliato, viene confermata la diagnosi. Con tale modalità di invio, per questo tipo di pazienti, viene pertanto non interessato il Dipartimento d'Emergenza contribuendo ad evitarne il sovraffollamento.

Solo nell'impossibilità dell'invio al Servizio di Diagnostica vascolare entro 48 ore o in presenza di alto rischio emorragico o altre caratteristiche che richiedano il ricovero ospedaliero il MMG invia il paziente al DEU. Nel sospetto fondato di TVP ed in caso di ritardo nella programmazione il MMG inizia EBPM a dosi terapeutiche.

I pazienti che giungono al Dipartimento di Emergenza autonomamente vengono inviati a valutazione angiologica e seguono lo stesso protocollo.

Tabella 1. Casistica TVP 2006

Pazienti inviati dal MMG con sospetta TVP/ TVP confermata	398/193	Trattamento ambulatoriale
TVP prossimali	130	120 (92%)
TVP distali	63	63 (100%)
TVP in oncologici	110	88 (80%)
Regressione della sintomatologia locale nei pazienti con TVP degli arti inferiori e superiori		173 (95%)
<i>Follow-up</i>		
Recidive in trattamento		5 pazienti oncologici
Sanguinamenti maggiori		2
Sanguinamenti minori		8
Piastrinopenia da eparina		0
Decessi		10 (pazienti oncologici)

Il ricovero ospedaliero viene consigliato in caso di embolia polmonare sintomatica, TVP iliaco-cavale altamente invalidante, grave insufficienza renale ed epatica, rischio emorragico elevato (ulcera peptica in fase attiva, piastrinopenia) o nell'impossibilità di trattamento domiciliare per gravi comorbidità o difficoltà logistico-organizzative.

Vengono in urgenza effettuati gli esami ematochimici necessari per l'inizio della terapia in sicurezza (emocromo, pt, ptt, creatinina). Viene poi prescritta elastocompressione, distribuito materiale informativo ed illustrato complessivamente il *management*.

Viene anche programmata la gestione della fase post acuta in *Day Service*. In tale sede potranno essere eseguiti gli esami per la ricerca del cancro occulto o dello stato trombotico per i casi richiesti, nonché avviata la terapia anticoagulante orale. Alla fine saranno date indicazioni sul *follow-up* clinico-strumentale indicato.

Nella Tabella 1 è illustrata la casistica gestita nelle due unità operative secondo queste modalità di *management*.

Ischemia critica degli arti inferiori (CLI)

Tutti i pazienti con ischemia critica devono essere considerati urgenti e deve essere garantito un accesso prioritario. Data la patologia cronica, anche se critica, è stato stabilito che il paziente deve accedere al servizio specialistico entro 7 giorni dalla richiesta prioritaria del MMG. A livello del *Day Service* si stabilisce la diagnosi accurata con approccio multidisciplinare, il piano terapeutico integrato e l'adeguato *follow-up*.

Nel sospetto di ischemia critica il MMG invia il paziente a valutazione presso l'ambulatorio di Angiologia annesso alla Medicina Interna, dove viene effettuata la diagnosi mediante valutazione clinica, misurazione dell'indice di Winsor ed ecodoppler completo (ECD) al fine di differenziare i pazienti che dovranno effettuare angiografia per rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica nel tentativo di salvataggio d'arto.

Utilizzando il *Day-service* si procede ad un *assessment* dei fattori di rischio cardiovascolari (esami ematochimici, ECG, Ecocardiogramma, eventuali test provocativi dell'ischemia miocardica), nonché ad una valutazione della polidistrettualità aterosclerotica mediante ultrasuoni (ECD, tronchi sovra aortici, ECD aorta e suoi rami). La valutazione algologica mediante apposite scale e la attuazione di un'adeguata terapia antidolorifica farà parte integrante dell'approccio al paziente con ischemia critica (codeina-paracetamolo, ossicodone-paracetamolo, fentanil transcutaneo, morfina orale o con elastomero ev, analgesia epidurale). Il *Day Service* garantisce inoltre il trattamento topico di ulcere e gangrene, nonché un'adeguata terapia antibiotica sistemica.

Tutti i pazienti sono sottoposti a terapia antiaggregante piastri- nica (ASA o Tienopiridine).

Dal giorno successivo alla diagnosi si esegue programma di infusione di Iloprost per 6 ore alla dose massima tollerata per un ciclo di 5 giorni a settimana per 15–20 giorni. Abbiamo utilizzato Iloprost con dosaggio adattato sulla base della tollerabilità individuale del singolo paziente iniziando con infusione di 0,5 ng/kg/min.

Tabella 2. Casistica CLI 2006

Pazienti inviati dal MMG con sospetta ICAI	43
Assenza di patologia vascolare	6
Ischemia arteriosa acuta (disostruzione chirurgica)	2
Ischemia critica	35
Età media	78 anni
Pazienti diabetici	18 (51,4%)
Dolore a riposo	15 (42,8%)
Ulcerazioni e gangrene	20 (57,1%)
Amputazione primaria per estensione gangrena e anchilosi del ginocchio	4 (11,4%)
Pazienti sottoposti ad Angiografia	10 (28,5%)
Rivascolarizzazione endovascolare	4 (11,4%)
Rivascolarizzazione chirurgica	2 (5,7%)
Terapia Antalgica	35 (100%)
Analgesia epidurale	5 (14,2%)
Stimolatore midollare	2 (5,7%)

Tabella 3. Terapia con prostanoidi

Terapia con prostanoidi	25 (71,4%)
15 pazienti solo dolore a riposo	Regressione a IIb nel 100%
10 pazienti con lesioni ulcerative	5 Microulcerazioni periungueali risolte
	5 non progressione delle lesioni
Ricovero ospedaliero durante il trattamento	1

Tabella 4. Follow up a 6 mesi-1 anno

Follow-up a 6 mesi-1 anno	35 ICAI
TEA carotidea	2
Ricoveri per IMA, scompenso cardiaco, BPCO, ictus	6
Decessi	1 Tumore polmonare, 1 Ictus cerebrale
Amputazioni	+ 1

Giornalmente viene effettuata una rivalutazione del controllo del dolore e dello stato delle lesioni.

I pazienti ritenuti idonei al trattamento chirurgico sono inviati, durante il periodo di trattamento con Iloprost, ad eseguire angiografia. In accordo con il chirurgo vascolare ed il radiologo interventista viene deciso di eseguire angioplastica (anche sottopoplitea) o *bypass* distale di salvataggio di arto. Il rapporto consulenziale con queste figure specialistiche è strutturato con un percorso preordinato e prestabilito.

I pazienti che non possono eseguire il trattamento chirurgico o interventistico di salvataggio di arto seguiranno solo terapia medica con Iloprost.

Alla fine del ciclo si valuta la risposta terapeutica in termini di controllo del dolore e miglioramento delle lesioni, viene programmato il *follow-up* con visite prima mensili, poi trimestrali. Se i pazienti sono *responder* al trattamento si programma un'infusione ogni 6 mesi di prostanoidi per cicli di 10–15 giorni.

Tabella 5. Casistica TIA 2006

Pazienti inviati dal MMG con sospetto TIA	125
Conferma diagnostica	95
TAC cranio	95 (100%)
ECD TSA	95 (100%)
TCCD	50 (52%)
Ecocardiogramma TT	60 (63%)
Ecocardiogramma TE	8 (8%)
Holter	20 (21%)
RMN ed Angio Rmn	20 (21%)
Terapia medica (ASA+ACE-I+statina)	60 (93%)
TAO	35 (36%)
TEA carotidea	5 (5%)
Angioplastica carotidea o vertebrale	3 (3%)

Nelle Tabelle 2, 3 e 4 è illustrata la casistica gestita nelle due unità operative secondo queste modalità di *management*.

Ischemia cerebrale transitoria (TIA)

Considerando l'elevato numero di ricoveri ospedalieri per questa patologia, nonché le indicazioni delle linee guida, appare corretto predisporre nelle diverse realtà sanitarie un percorso alternativo alla degenza.

Importante è una adeguata differenziazione fra *TIA ad alto rischio* e *TIA a basso rischio*.

Il ricovero sarà comunque necessario quando il TIA è ad alto rischio: attacchi subentranti o di durata superiore ad un ora o quando sia nota una possibile fonte embolica (arteriosa o cardiaca).

Per valutare in maniera standardizzata il grado di rischio abbiamo utilizzato lo score ABCD gestendo ambulatorialmente i pazienti con punteggio inferiore a 4. L'utilizzo dello *score* è stato implementato sia a livello di DEA che di MMG con riunioni educative *ad hoc*.

Nel Day Service, gli esami strumentali sono eseguiti con un *fast track* preordinato e concordato con percorsi preferenziali con i servizi diagnostici. Esistono esami di primo livello che sono eseguiti in tutti i pazienti con TIA: TAC cranio, esami ematochimici, ECG, Ecocolor Doppler tronchi sovraortici e transcranico, Ecocardiogramma. Nei casi in cui non si giunga ad una definizione patogenetica, se il paziente può avvalersi di una profilassi secondaria mirata, si attiva un secondo livello con: Ecocardiogramma transesofageo, Holter cardiaco, RMN ed Angio RMN.

Si produce una relazione clinica con indicazioni sullo stile di vita; sulle terapie: medica o chirurgica; nonché con le indicazioni al *follow-up*.

Nella Tabella 5 è illustrata la casistica gestita nelle due unità operative secondo le sopraccitate modalità di *management*.

Conclusioni

Il trattamento domiciliare del paziente con urgenze vascolari deferibili può essere un'opportunità di miglioramento organizzativo-gestionale per le aziende sanitarie.

In un sistema a risorse limitate poter trattare tali patologie a livello ambulatoriale presenta dei grossi vantaggi per il SSN, ma nel contempo comporta dei benefici anche per il paziente il quale può usufruire di una diagnostica e terapia che in passato potevano essere ottenute solo in regime di ricovero. Dato che il risultato costo-effettivo del trattamento domiciliare non si ottiene con investimenti strutturali ma con un diverso *disease management* che fa proprie in maniera innovativa le capacità diagnostico-terapeutiche già esistenti, ci sentiamo di raccomandare questo approccio a quelle UO di Medicina Interna dotate di Ambulatori vascolari e di *Day Service*. Il collegamento funzionale fra queste due strutture ed il loro rapporto con le Cure Primarie sul territorio permette facilmente di raggiungere l'obiettivo. La *conditio sine qua non* è la volontà di collaborare fra i vari attori e la loro condivisione del percorso.

In Toscana con la creazione delle Società della Salute, che gestiscono la domanda sul territorio, il discorso è più facilitato. Viene stabilito un rapporto diretto fra gestore della domanda e gestore dell'offerta (in questo caso la specialistica vascolare ospedaliera). Inoltre, favorendo la presa in carico di pazienti con priorità clinica, questo sistema è l'unico che garantisce una gestione equa delle liste di attesa. Il MMG rientra a pieno titolo nel sistema ed è responsabilizzato nella gestione delle risorse clinico-strumentali specialistiche a disposizione.

Lettere consigliate

- Koopman MM, Prandoni P, Piovella F et al (1996) Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 334:682-687
- Levine M, Gent M, Hirsh J et al (1996) A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334:677-681
- The Columbus Investigators (1997) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 337:657-662
- Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K et al (2003) Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 89:228-234
- Elias A, Mallard L, Elias M et al (2003) A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 89:221-227
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al, TASC II Working Group (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45(S):S5-S67
- Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (2006) *J Am Coll Cardiol* 47:1239-1312
- Melillo E (2005) Transcutaneous gases determination in diabetic critical limb ischemia. *Diabetes Care* 28:2081-2082
- Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. Spread. IV edizione 2005
- Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E et al (2005) A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 366:29-36
- Tsvigoulis G, Spengos K, Manta P et al (2006) Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study

Porpore da farmaci: una riflessione per il clinico

E. CECCHI*, A. VANNACCI**, F. LAPI**, G. BANCHELLI**, M. DI PIRRO**, M. MOSCHINI**, A. MUGELLI**
*U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4, Prato, **Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, per il Sistema di FarmacoVigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Introduzione

La porpora è una patologia emorragica che riconosce numerose cause: meccaniche, ormonali, infettive, neoplastiche, autoimmuni e da farmaci. Schematicamente, le porpore si possono classificare in piastrinopeniche e non piastrinopeniche ed in palpabili e non palpabili. Le porpore non piastrinopeniche sono generalmente determinate da un difetto vascolare isolato primitivo o



secondario, da malignità o disprotidemie. Le porpore palpabili sono in genere secondarie a vasculiti ed embolia. Tra le porpore non palpabili rientrano quelle determinate da alterazioni dell'emostasi: trombocitopeniche e da deficit dei fattori coagulativi.

I farmaci possono essere responsabili di manifestazione purpurica attraverso diversi meccanismi che coinvolgono tutte le fasi dell'emostasi.

Tabella 1. Criteri e livello di evidenza per stabilire il nesso causale tra porpora trombocitopenica e farmaco.

Criteri	Descrizione	Livelli di Evidenza	
1	Terapia con farmaco sospetto che precede la trombocitopenia con remissione completa e sostenuta dopo la sospensione del farmaco	I	Definito: criteri 1,2,3 e 4
2	Il farmaco sospetto è stato l'unico usato prima della trombocitopenia, o altri farmaci sono stati proseguiti o reintrodotti dopo la sospensione del farmaco sospetto, con conta piastrinica normale sostenuta	II	Probabile: criteri 1,2 e 3
3	Altre cause di trombocitopenia sono state escluse	III	Possibile: criterio 1
4	La ri-esposizione con il farmaco sospetto è risultata in trombocitopenia ricorrente	IV	Improbabile: criterio 1 escluso

Tabella 2. Farmaci responsabili di porpora come "reazione avversa" con frequenza uguale o superiore allo 0,1%

Categoria	Farmaco	Patogenesi	Frequenza ADR (%)
Antivirali	Famciclovir	TP	2,8
	Ribavirina	TTP	<1
Antelmintici	Albendazolo	TP	<1
Antibatterici	Levofloxacina	TP	0,1–0,9
Antimicotici	Micafungin	TP	0,8
Immunomodulatori	Alemtuzumab	TP	50
	Peginterferon alfa-2A	TP; TTP	40; <1
Vaccini	Epatite B	TP	<1
	Rosolia	TP	<1
	Varicella	H-S; TP	<1
Antiaggreganti	derivati Ac.salicilico	TP	<10
	Clopidogrel	TP; TTP	<1
	Dipiridamolo	TP; TTP	<1
	Ticlopidina	TP; TTP	<1
Fattori emostatici	Fattore VIIa	E	1
Farmaci del SN	Clordiazepossido	TP	<1
	Risperidone	TP	0,1–1
	Tacrina	TP	2
	Gabapentin	TP; NTP	10
Altri farmaci	Nifedipina	TP	0,5
	Penicillamina	TP	5
	Progesterone	NTP	<5
	Talidomide	TP	<1

TTP, porpora trombotica trombocitopenica; TP, porpora trombocitopenica; ATP, porpora trombocitopenica amegacariocitica; H-S, porpora di Henoch-Schönlein; NTP, porpora non trombocitopenica; E, embolia; SN, sistema nervoso

Farmacoepidemiologia ed inquadramento del problema

In letteratura sono numerosi i lavori che trattano la porpora associata a singoli farmaci o a classi di farmaci; numerosi sono anche i lavori che trattano i fattori eziopatogenetici (trombocitopenia, vasculite), anche se al momento non esistono revisioni sistematiche della letteratura sulla porpora vista come reazione avversa da farmaci. Recentemente, Aster e Bougie [1] hanno pubblicato una revisione che tratta la trombocitopenia da farmaci su base immunologica e, per quanto riguarda la trombocitopenia da farmaci in generale, rimandano ad un'analisi di gruppi di pazienti e singoli casi (vedi sito web <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/DIPT.html>, Università dell'Oklahoma) attraverso cui sono stati identificati come responsabili 85 farmaci: 58 con relazione causa-effetto "definita" e 27 con relazione "probabile", sulla base di criteri clinici (Tabella 1).

Da una ricerca sul *software* Micromedex (Thomson Healthcare) è stata estratta una lista di tutti i farmaci in cui la parola chiave "purpura" compariva come reazione avversa (ADR). I farmaci imputabili sono risultati essere 59, appartenenti a diverse classi farmacologiche-terapeutiche. Nella maggioranza dei casi la porpora risulta come manifestazione rara o poco comune in relazione alla somministrazione del farmaco e per lo più dovuta a trombocitopenia (Tabella 2).

La lunga lista di farmaci pubblicata sul sito sopra riportato differisce da quella estratta da Micromedex per criteri classificativi diversi: infatti, in Tabella 2 non sono contemplate classi di farmaci come eparine, dicumarolici, altri antiaggreganti piastrinici

(abciximab, eptifibatide, tirofiban), antiinfiammatori non steroidei, chemioterapici ed altri immunosoppressori, in quanto nel campo delle reazioni avverse, riportate in scheda tecnica e nella letteratura, il segno "porpora" non è contemplato o, se previsto, riguarda rari casi.

Cosa fare?

Da quanto presente in letteratura, si evince la difficoltà a stimare la reale incidenza della porpora da farmaci per una serie di motivi tra cui il modo in cui è inquadrato il caso-definizione (segno clinico o parametro laboratoristico) e la sottosegnalazione (categoria alla quale contribuiscono motivazioni come le numerose cause del fenomeno, la frequentemente erronea interpretazione di non gravità clinica del segno, etc.).

Di fronte al segno "porpora" è sempre opportuno condurre un'accurata indagine anamnestico-clinica in quanto tale evento può celare condizioni pericolose per la vita che devono essere identificate e trattate tempestivamente. I pazienti con grave trombocitopenia devono essere trattati aggressivamente con trasfusioni piastriniche per l'elevato rischio di emorragia intracranica o polmonare. I corticosteroidi, le immunoglobuline e la plasmaferesi sono comunemente utilizzati, anche se il loro beneficio sulle trombocitopenie da farmaci resta a tutt'oggi incerto.

Bibliografia

1. Aster RH, Bougie DW (2007) Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 357:580-587



La corretta identificazione del paziente: un braccialetto per evitare gli scambi di identità

Introduzione

È difficile stimare l'incidenza degli errori legati all'identificazione del paziente. In effetti, molti casi di scambio di informazioni non producono danni per il paziente e restano spesso nascosti. Esistono comunque alcuni dati significativi. Nel 2003, uno studio pilota condotto dalla Agenzia inglese per la sicurezza del paziente (*National Patient Safety Agency*) su 18 ospedali per acuti evidenziava 15 incidenti relativi ad operazioni su sito sbagliato avvenuti in un periodo di 5 mesi [1]. L'agenzia americana per l'accreditamento delle organizzazioni sanitarie (*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*) ha analizzato 126 casi di *mismatching* del paziente fra il 1998 ed il 2001 [2]. Di questi il 71% riguardava l'operazione sul sito sbagliato, il 13% uno scambio di paziente da operare, l'11% la realizzazione di una procedura non corretta. Comunque, l'analisi delle segnalazioni legate a

Il solo vero errore è quello dal quale non si impara nulla.
(John Enoch Powell)

questo problema può aiutare a quantificare il problema, ma sicuramente lo lascia sottostimato in quanto non riflette la frequenza e le modalità effettive di accadimento di tali eventi. Fattori che contribuiscono agli errori legati alla non corretta identificazione del paziente riguardano (JCAHO) [3]: il trattamento di casi di emergenza (19%), caratteristiche particolari del paziente (16%), particolare pressione temporale nel realizzare una procedura (13%), coinvolgimento di più operatori nella gestione di un caso (13%) e realizzazione di più casi in una stessa seduta chirurgica (10%). Un'analisi successiva di questi casi evidenzia il ruolo fondamentale del fallimento nella comunicazione (sia orale che scritta) fra gli operatori [4]. La letteratura internazionale riconosce fra le buone pratiche per evitare gli errori legati alla non corretta identificazione del paziente, l'introduzione di braccialetti identificativi. Tali braccialetti devono contenere informazioni capaci di identificare in maniera univoca il paziente e devono essere accompagnati da procedure di identificazione attiva, che coinvolgano sia l'operatore che il paziente. La Campagna (Fig. 1) prevede l'applicazione

cazione di un braccialetto identificativo di polipropilene bianco su viene stampata, in modo permanente, una serie di informazioni: come si è detto nome, cognome, data e luogo di nascita, genere, reparto e codice fiscale, e 2 alert per le allergie e l'uso di farmaci salvavita. L'introduzione del braccialetto è accompagnata da una forte attività di comunicazione attraverso la diffusione di un poster, di volantini per il personale e di segnalibri informativi che sono consegnati ai pazienti e da incontri di formazione sul campo. Insieme al braccialetto è stata definita una serie di indicazioni organizzative su come evitare lo scambio di pazienti (tra le quali fondamentale è chiedere nome e cognome ad ogni paziente prima di qualunque prestazione sanitaria).

I primi risultati

L'applicazione del braccialetto identificativo ad ogni paziente ricoverato e l'adozione di una procedura organizzativa per la corretta identificazione, sembrano aver evitato l'errore di scambio di pazienti in 220 casi nei primi 45 giorni di sperimentazione dell'iniziativa.

È questo uno dei dati più sconcertanti emersi dall'analisi dei primi risultati della Campagna per la corretta identificazione del paziente coordinata dal Centro regionale toscano per la Gestione del Rischio Clinico e realizzata, insieme ai reparti di Emergenza e Chirurgia degli Ospedali di 7 Aziende sanitarie della Toscana (Firenze, Careggi, Siena, Siena AOU, Empoli, Grosseto e Arezzo) ed una struttura privata accreditata (Villanova).

La prima survey (ne seguirà una seconda a fine sperimentazione che sarà integrata anche dai risultati dei questionari di gradimento somministrati direttamente ai pazienti) effettuata sugli operatori, infermieri e medici, che hanno partecipato all'iniziativa evidenzia un impatto sostanzialmente molto positivo dell'introduzione di questa buona pratica sulla sicurezza del paziente e sulle condizioni di lavoro. I risultati fanno riferimento alla prima metà del periodo di sperimentazione della durata complessiva di 3 mesi e si basano sulle risposte di 258 questionari. Quasi il totale (94%) degli operatori intervistati sostiene che il braccialetto migliora la sicurezza del paziente. In particolare, la presenza di un braccialetto dove sono presenti i dati essenziali per il riconoscimento, è considerata fondamentale per la gestione del paziente non collaborante. Anche il trasferimento da un reparto all'altro è considerato critico per quasi la metà degli intervistati. Seguono il momento della somministrazione della terapia e delle trasfusioni di sangue. Per quanto riguarda poi

l'impatto dell'introduzione del braccialetto sull'attività lavorativa degli operatori, il 92% degli intervistati sostiene che la nuova pratica rende il proprio lavoro più sicuro. Per contro, il 18% afferma che l'applicazione del braccialetto ha rallentato l'attività. Le osservazioni sul campo, evidenziano che questi

rallentamenti si sono avuti soprattutto in quelle realtà in cui la realizzazione della campagna è stata accompagnata da alcune condizioni non favorevoli quali le difficoltà di stampa del braccialetto, un clima interno difficile o un ambiente fisico che non supporta l'accoglienza dei pazienti. Grande successo ha riscosso l'introduzione del braccialetto presso il pubblico. I pazienti non si lamentano mai, piuttosto chiedono alcune volte dei chiarimenti, stupiti positivamente dall'introduzione di questo nuovo dispositivo di sicurezza.

S. Albolino
Centro GRC



Bibliografia

1. National Patient Safety Agency (2004) Right Patient, Right care. Improving patient safety through better manual and technology-based systems for identification and matching of patients and their care
2. Sujan MA, Henderson J, Embrey D (2004) Treatments in Medicine - Manual Checking Approaches to Prevention, Final Report. Human Reliability Associates
3. Implementation Expectations for the Universal Protocol for Preventing Wrong Site, Wrong Procedure and Wrong Person Surgery™ 2003 JCAHO.
4. JCAHO (2003) Universal Protocol For Preventing Wrong Site, Wrong Procedure, Wrong Person Surgery
5. Ensuring Correct Patient, Correct Site, Correct Procedure, Safety e Quality Council

Letture consigliata

National Patient Safety Agency (2004) Right Patient, Right care. Improving patient safety through better manual and technology-based systems for identification and matching of patients and their care. *In questo report sono fornite utili indicazioni per lo sviluppo di soluzioni socio-tecniche per la corretta identificazione del paziente. Attraverso la revisione di casi studio sono evidenziati ed analizzati i punti di forza e di debolezza di ciascuna soluzione. Una buona lettura per farsi un'idea sullo stato dell'arte rispetto alle soluzioni disponibili.*