

# Dalla letteratura e dal web

Elena Migliore, Enrica Rinaudo, Remo Melchio

Dipartimento di Emergenza, AO Santa Croce e Carle, Cuneo

## L'importanza della probabilità clinica nell'interpretazione di un valore di d-dimero normale nel sospetto di embolia polmonare: un concetto da non dimenticare

Com'è noto il d-dimero ha un elevato valore predittivo negativo nell'escludere l'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda (TVP), se associato a una probabilità pretest di malattia bassa; mentre in caso di probabilità alta, anche se in presenza di un valore di d-dimero normale, occorre eseguire comunque le opportune indagini diagnostiche strumentali. Nonostante questo concetto sia ribadito anche nelle linee guida, è stato visto che nella pratica clinica si viene comunque spesso influenzati da un valore normale di d-dimero, per cui il clinico rischia di considerare bassa la probabilità di malattia tromboembolica, se non ha già prima valutato la probabilità pretest.

In questo studio Gibson e Collaboratori hanno analizzato 1632 pazienti (età media 54 anni) con sospetto clinico di EP (non viene però descritto in base a quali segni e/o sintomi ciò sia stabilito!), valutando l'incidenza di eventi tromboembolici a 3 mesi in tutti coloro che presentavano un valore di d-dimero normale. Hanno poi esaminato separatamente i due gruppi a probabilità bassa e probabilità alta secondo lo *score* di Wells. Il d-dimero è risultato normale in 563 pazienti (34%), di questi 13 (2,3%) avevano già, o svilupparono, di lì a 3 mesi la malattia tromboembolica. Tra i pazienti con d-dimero normale e una probabilità bassa secondo lo *score* di Wells l'1,1% (5 su 477) sviluppava poi EP; mentre tra quelli a probabilità elevata nel 9,3% (8 su 86) veniva diagnosticata EP. La differenza di incidenza di EP nei due gruppi a probabilità bassa è alta, ma con d-dimero normale è statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Se ne deduce che in coloro che hanno una probabilità di EP elevata secondo Wells, nonostante un valore normale di d-dimero, 1 su 10 ha o avrà comunque EP. In 4 su 8 di questi pazienti la motivazione potrebbe essere la presenza di microembolie, di sintomi presenti da tempo o di pregressa terapia anticoagulante; fattori questi già segnalati da altri Autori come possibili determinanti di un risultato falso negativo del d-dimero. Va det-

to peraltro che il valore medio di d-dimero in questi 8 pazienti era ai limiti superiori (0,41 mg/l).

**Commento.** Questo studio conferma quanto già raccomandato da tutte le linee guida, ribadendo l'importanza della valutazione pretest della probabilità di malattia tromboembolica a prescindere dal valore di d-dimero che peraltro, in caso di probabilità elevata, non andrebbe neppure dosato, proprio perché, qualora risulti normale, non ci preserva comunque dall'esecuzione delle opportune indagini strumentali.

Gibson NS *et al.*

*The importance of clinical probability assessment in interpreting abnormal d-dimer in patients with suspected pulmonary embolism.* Chest 2008; 134: 789-793.

## D-dimero e dissezione aortica: quali evidenze?

Dalla letteratura emerge che circa il 40% delle dissezioni aortiche non vengono riconosciute alla prima valutazione, con conseguenze catastrofiche. Tuttavia non esistono regole decisionali validate per la diagnosi di questa condizione non frequente ma drammatica. Recentemente sono stati pubblicati vari lavori (sia di tipo retrospettivo sia prospettico), che hanno studiato il ruolo del d-dimero nella diagnosi di dissezione aortica: alcuni di essi assai ottimistici, riportavano una sensibilità del 100% (d-dimero negativo = non dissezione). Sutherland *et al.* hanno effettuato una revisione della letteratura, includendo 10 studi sull'argomento, che sono stati analizzati singolarmente (una revisione sistematica classica o metanalisi non sarebbe stata possibile a causa del numero ridotto dei pazienti inclusi e della eterogeneità degli studi). Le conclusioni degli Autori sono che il d-dimero non può costituire da solo l'unico test utilizzato per la esclusione di una malattia così grave: tale convinzione deriva dall'analisi degli intervalli di confidenza che, anche negli studi più ottimistici con sensibilità 100%, hanno il valore inferiore dell'intervallo che non supera l'85%, un livello troppo basso per accettare di non proseguire nelle indagini quando vi siano altri elementi di sospetto. In alcuni studi un d-dimero falsamente negativo era associato infatti a pazienti con dissezione aortica e trombosi del falso lume.

**Commento.** Come evidenziano gli stessi Autori, tutti i lavori comparsi finora sull'argomento non hanno considerato il d-dimero rispetto a una valutazione della probabilità a priori di dissezione aortica (stratificazione del rischio) basata su criteri clinici (tipo di dolore, pressione arteriosa bilaterale), radiologici (allargamento del mediastino) o strumentali (ECG). È condivisibile pertanto l'asserzione che l'uso del d-dimero (negativo) da solo non è pertanto sufficiente per escludere la diagnosi di dissezione aortica.

Sutherland *et al.*  
D-dimer as the Sole Screening Test for Acute Aortic Dissection. A Review of the Literature.  
Ann Emerg Med 2008; 52: 339-343.

### Il sovraffollamento del Pronto Soccorso: cause, effetti e soluzioni in una revisione sistematica della letteratura

L'*American College of Emergency Physicians* definisce che si verifica il sovraffollamento in Pronto Soccorso «quando la necessità di servizi di emergenza supera le risorse disponibili per la cura dei pazienti nel dipartimento di emergenza, nell'ospedale o in entrambi».

Con un'analogia presa a prestito dallo shock, potremmo dire che la "domanda" di cura da parte dei pazienti, in caso di sovraffollamento, diventa *supply dependent*, dipendente cioè dalle risorse disponibili. La crisi dei Dipartimenti di Emergenza per il sovraffollamento è un problema internazionale, che ha raggiunto punte elevate negli Stati Uniti, da quando nel 1986 tutte le persone che accedono al Pronto Soccorso devono essere visitate indipendentemente dalla loro possibilità di pagare la prestazione. Alcuni mesi fa avevamo segnalato su queste pagine il pessimistico report sul sistema di emergenza USA prodotto dall'Institute of Medicine, che è appunto intitolato: *Hospital-Based Emergency Care: At the Breaking Point*.

Ora vi proponiamo questo lavoro di Hoot e Aronsky, che hanno effettuato la prima revisione sistematica della letteratura sul tema, utilizzando una metodologia accurata per selezionare 93 studi dedicati all'argomento e catalogarli in tre categorie principali: cause, effetti e soluzioni.

Tra le cause più comuni esplorate da questi lavori vi sono: le visite non urgenti, i pazienti *frequent flyer*, l'epidemia influenzale, la carenza di personale, l'attesa per il ricovero, la riduzione dei posti letto in ospedale. Tra gli effetti studiati, l'incremento della mortalità, il ritardo nel trasporto e nell'inizio della terapia, i costi aggiuntivi. Tra le possibili soluzioni: l'aumento del personale, le unità di osservazione, l'accesso ai letti ospedalieri, la gestione della

"domanda" con appuntamenti non urgenti, l'applicazione della *queuing theory*.

Se un limite del lavoro è per noi l'alta prevalenza di studi di provenienza nordamericana, dove il sistema sanitario risponde a regole diverse, tuttavia la revisione risulta di sicuro interesse, in quanto evidenziando ciò che si conosce e ciò che è dibattuto sull'argomento, si pone come un punto di partenza per ulteriori approfondimenti, ricerche e applicazioni anche nel nostro Paese.

Hoot NR *et al.*  
Systematic Review of Emergency Department Crowding: Causes, Effects, and Solutions.  
Ann Emerg Med 2008; 52: 126-136.

### La procalcitonina nelle polmoniti comunitarie: quale utilità come indicatore prognostico?

Le polmoniti acquisite in comunità comportano costi notevoli e sono causa frequente di sepsi severe e decessi ad esse correlati. Gli *scores* clinici come il *Pneumonia Severity Index* e il CURB 65 (*Confusion, Uremia, Respiratory rate, low Blood pressure*, età pari a 65 anni o più), permettono di identificare gli individui a minor rischio di *exitus*, che possono essere trattati a domicilio. Tutti i restanti casi vengono classificati come ad alto rischio e quindi ospedalizzati e per lo più trattati con antibiotici per via parenterale, benché molti di essi evolvano favorevolmente. In questo contesto sarebbe utile poter disporre di *markers* bioumorali, in grado fornire ulteriori indicazioni prognostiche. La procalcitonina (precursore della calcitonina) risulta aumentata nelle infezioni batteriche, tuttavia gli studi che hanno cercato di saggiarne il valore prognostico hanno per il momento fornito risultati contrastanti. Gli Autori hanno condotto uno studio multicentrico su 1651 pazienti ricoverati in 28 diversi Dipartimenti di Emergenza degli Stati Uniti con diagnosi clinica e radiografica di polmonite acquisita in comunità ai quali è stato determinato all'ingresso il valore di procalcitonina con metodica ultrasensibile. In base ai valori sono stati individuati 4 diversi gruppi di pazienti (GR1 con procalcitonina < 0,1 ng/ml; GR2 > 0,1 e < 0,25; GR3 > 0,25 e < 0,5 e GR4 > 0,5). I soggetti testati sono altresì stati classificati in base al *Pneumonia Severity Index Score*. I risultati dello studio hanno evidenziato che: il valore di procalcitonina rilevato in *tutti* i pazienti in modo indifferenziato di per sé non aggiunge nulla in termini prognostici (individui classificati in base allo *score* PSI come a basso rischio hanno consensualmente una procalcitonina bassa, mentre si osserva un trend crescente all'aumentare della classi di rischio). Tuttavia fra i soli pazienti identificati come a più alto rischio (cl. IV e V dello *score* PSI) il grup-

po di soggetti (circa il 23%) con valori di procalcitonina più bassi (< 0,1 ng/ml) aveva un'evoluzione favorevole, con una mortalità dell'1,6% a 30 giorni, contro una mortalità del 19% osservata nel restante gruppo di pazienti (anch'essi classificati come ad alto rischio e con procalcitonina superiore a 0,1). Gli Autori concludono sottolineando la non utilità predittiva della procalcitonina testata indifferentemente su tutti i pazienti affetti da polmonite acquisita in comunità, mentre ne ipotizzano l'eventuale utilità nel rivelare in quali pazienti, fra quelli classificati clinicamente ad alto rischio, si possa presumere un'evoluzione favorevole e un eventuale trattamento a domicilio.

**Commento.** Lo studio conferma, come già suggerito anche da alcune revisioni sistematiche, che la procalcitonina utilizzata su pazienti non selezionati presenta una valenza limitata, sia come indicatore diagnostico, sia come indicatore prognostico. I limiti sono da ricercare sia nell'ampia variabilità di accuratezza diagnostica dei diversi tipi di assays utilizzati sia nella possibilità di incremento anche in condizioni diverse dalla sepsi da infezione batterica. Lo studio fornisce un criterio di selezione per applicare il dosaggio della procalcitonina come indicatore prognostico nei pazienti con polmonite comunitaria.

Huang DT *et al.*

Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia.

Ann Emerg Med 2008; 52: 48-58.

### Stretto controllo dei valori glicemici nei pazienti critici: davvero un beneficio? Risultati di una metanalisi

Nel 2001 Van den Berghe dimostrò con uno studio randomizzato controllato su pazienti chirurgici ricoverati in area critica (ICU) che uno stretto controllo dei valori glicemici riduceva la mortalità intraospedaliera di un terzo. Dal momento che questo risultato era evidente soprattutto nel sottogruppo di pazienti con sepsi e MOF (*multiorgan failure*), si ipotizzò che tale beneficio potesse essere esteso anche ai pazienti medici ricoverati in ICU; per cui, sulla base di questo singolo studio, il controllo stretto della glicemia è raccomandato da organizzazioni del calibro dell'American Diabetes Association. Inoltre, nel 2004, la *Surviving Sepsis Campaign* ha esplicitamente sostenuto che «non vi sono motivi per cui i dati di Van den Berghe non si possano estendere a tutti i pazienti critici settici» e la raccomandazione di uno stretto controllo glicemico è stata ribadita anche nella recente revisione delle linee guida sulla sepsi del 2008. Tuttavia RCT successivi su pazienti critici di area sia medica sia chirurgica non hanno confermato la riduzione di mortalità della stretta terapia insulinica, rilevando

anzi un'aumentata incidenza di episodi ipoglicemici (in alcuni lavori addirittura del 30-40%, rispetto al 5% rilevato da Van den Berghe), notoriamente nocivi per i pazienti critici poiché correlati a gravi eventi neurologici. Inoltre, una ragionevole critica mossa al lavoro di Van den Berghe, è la pratica poco comune di utilizzare precocemente importanti quantità di soluzioni glucosate in infusione e/o terapia parenterale che possono aver indotto artificialmente iperglicemia, falsando di conseguenza i risultati. Non di poco conto è poi il notevole aumento di carico di lavoro che si viene indubbiamente a creare per il personale infermieristico seguendo l'approccio rigoroso; aspetto questo da tenere sicuramente in considerazione nella pratica di tutti i giorni. Sulla base di questi dati discordanti Wiener *et al.* hanno perciò condotto una metanalisi metodologicamente valida che ha incluso 29 trials (su 1358 studi identificati in letteratura) per un totale di 8432 pazienti critici di area sia medica sia chirurgica, e ha confrontato rischi e benefici di un controllo stretto dei valori glicemici rispetto all'approccio tradizionale. L'*outcome* primario della metanalisi è la mortalità intraospedaliera o entro 30 giorni; gli *outcomes* secondari sono l'occorrenza di sepsi, il ricorso a dialisi e il verificarsi di eventi ipoglicemici (< 40 mg/dl). Non è stata rilevata una differenza significativa di mortalità intraospedaliera tra i due approcci di controllo della glicemia (21,6% nel gruppo a controllo stretto, 23,3% nel tradizionale); e tale differenza non raggiunge mai i livelli di significatività neppure stratificando per target glicemici (molto rigoroso: ≤ 110 mg/dl, moderatamente rigoroso: < 150 mg/dl), né per tipologia di paziente critico (medico, chirurgico o misto), né per ricorso a trattamento dialitico. Tra gli *outcomes* secondari complessivamente risulta che l'unico dato a favore di una terapia insulinica rigorosa è la riduzione significativa di eventi settici, ma solo peraltro nel sottogruppo di pazienti chirurgici. Per contro, più eclatante, è il rischio di ipoglicemia che risulta significativamente incrementato di circa 5 volte nei pazienti critici di tutti i tipi sottoposti a stretta terapia insulinica rispetto all'approccio tradizionale (13,7% vs 2,5%; RR 5,13, IC 95% 4,09-6,43).

**Commento.** In attesa dei risultati di ulteriori trials (in particolare il NICE SUGAR che ha arruolato 6100 pazienti di 41 ospedali e i cui dati dovrebbero uscire nella prima metà del 2009), al momento non è chiaro quale sia l'approccio corretto: è verosimile tuttavia che le linee guida che raccomandano lo stretto controllo glicemico nei pazienti critici possano essere ridimensionate.

Wiener RS *et al.*

Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults.

JAMA 2008; 300(8): 933-944.

Finfer S, Delaney A.

Tight glycemic control in critically ill adults.

JAMA 2008; 300(8): 963-965.