

volume 5
ISSUE 2
2017 Febbraio



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

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

Medicina interna perioperatoria
Il paziente chirurgico complesso: il ruolo dell'internista
nell'ospedale snello, a misura del paziente,
organizzato per intensità di cure

Guest Editors: A. Fontanella, M. Campanini, C. Nozzoli, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

<i>Comunicazione</i>	Paola Gnerre, <i>Savona, Italy</i>
<i>Ricerca</i>	Roberta Re, <i>Novara, Italy</i>
<i>Formazione</i>	Maurizia Gambacorta, <i>Todi (PG), Italy</i>

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

<i>Direttore</i>	Giancarlo Agnelli, <i>Perugia, Italy</i>
<i>Direttore vicario</i>	Francesco Dentali, <i>Varese, Italy</i>

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

<i>Direttore</i>	Mauro Silingardi, <i>Guastalla (RE), Italy</i>
------------------	--

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO SUD**

Uomo Generoso, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

"ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE"

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI QUADERNI DELL'IJM
E EDIZIONI ON LINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Nino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *La Spezia, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA "CENTRO STUDI FADOI"

Direttore Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*
Direttore vicario Francesco Dentali, *Varese, Italy*

SEGRETERIA

Grazia Panigada, *Pescia (PT), Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, *Assisi (PG), Italy*

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, *Perugia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Alessandro Squizzato, *Varese, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, *Verona, Italy*

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, *Verona, Italy - (Non FADOI)*
Gianluca Giuri, *Castelnovo ne' Monti (RE), Italy*
Matteo Giorgi Pierfranceschi, *Piacenza, Italy*
Carlo Tascini, *Pisa, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, *Reggio Emilia, Italy*
Gaetano Cabibbo, *Modica (RG), Italy - (Non FADOI)*
Francesco Corradi, *Firenze, Italy*
Francesco Ventrella, *Cerignola (FG), Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Paola Faggioli, *Legnano (MI), Italy*
Laura Morbidoni, *Senigallia (AN), Italy*
Nicolò Pipitone, *Reggio Emilia, Italy*
Tito D'Errico, *Napoli, Italy - (Non FADOI)*

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, *Padova, Italy*

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, *Agrigento, Italy*
Giovanni Gulli, *Savigliano (CN), Italy*
Ada Maffettone, *Napoli, Italy*
Maurizio Nizzoli, *Forlì, Italy*

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, *San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, *Jesi (AN), Italy*
Valentino Moretti, *San Daniele del Friuli (UD), Italy*
Filomena Pietrantonio, *Brescia, Italy*
Elisa Romano, *La Spezia, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO SUD

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, *Domodossola (VB), Italy*
Marco Grandi, *Sassuolo (MO), Italy*

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, *Reggio Calabria, Italy*
Fabrizio Colombo, *Milano, Italy*
Giuseppe De Matthaes, *Città Sant'Angelo (PE), Italy*
Massimo Giusti, *Torino, Italy*
Luca Masotti, *Cecina (LI), Italy*
Nicola Mumoli, *Livorno, Italy*
Maurizio Ongari, *Porretta Terme (BO), Italy*
Ruggero Pastorelli, *Colleferro (RM), Italy*
Fulvio Pomerio, *Savigliano (CN), Italy*
Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Antonio Sacchetta, *Conegliano (TV), Italy*
Giancarlo Tintori, *Pisa, Italy*

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione in Medicina Interna
Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

STAFF

Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Grosseto, Italy*

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, *Domodossola (VB), Italy*
Luigi Lusiani, *Castelfranco Veneto (TV), Italy*

RESPONSABILE AREA DOLORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

MEDICINA INTERNA PERIOPERATORIA IL PAZIENTE CHIRURGICO COMPLESSO: IL RUOLO DELL'INTERNISTA NELL'OSPEDALE SNELLO, A MISURA DEL PAZIENTE, ORGANIZZATO PER INTENSITÀ DI CURE

Guest Editors: A. Fontanella, M. Campanini, C. Nozzoli, R. Nardi

RASSEGNE

Perché l'internista è necessario nella gestione dei pazienti complessi candidati ad intervento chirurgico	1
<i>F. Gilioli, G. Chesi</i>	
La medicina interna nell'assistenza del paziente chirurgico complesso	4
<i>M. Fabbri, S. Galli, A. Morettini</i>	
Il paziente cardiopatico	9
<i>G. Chesi, F. Gilioli</i>	
Il paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva	20
<i>M. Candela</i>	
Il paziente diabetico	27
<i>L. Morbidoni</i>	
La chirurgia nel grande anziano: rischi e opportunità	35
<i>A. Greco, M. Greco, G. D'Onofrio, G. Paroni, D. Sancarlo, M. Lauriola, D. Seripa</i>	
Il paziente candidato ad intervento chirurgico a rischio trombo-embolico	40
<i>R. Re, M. Campanini</i>	
Concetto di Ospedale snello, hospitalist e di co-management	49
<i>I. Stefani, A. Mazzone</i>	
L'internista nel reparto di Ortopedia: il percorso del paziente ricoverato per frattura prossimale di femore	54
<i>R. Nardi, M. Mazzetti, C. Marchetti</i>	
L'internista nel reparto di neurochirurgia	60
<i>C. Cicognani, S. Zaccaroni</i>	
L'internista nel reparto di ostetricia	67
<i>A. Maina, V. Donvito, L. Balbi</i>	
L'internista nel Centro Trapianti di fegato	78
<i>L. Fontanella, M. Imparato</i>	
La gestione del dolore post-operatorio in ambito internistico	89
<i>M. Bosco, R. Bertè, G. Civardi</i>	
La sindrome da rialimentazione	98
<i>R. Riscicato, G. Scanelli, L. Tramontano, U. Politti</i>	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Terapia infusionale pre-intra-post-operatoria: solamente un problema dell'anestesista?	107
<i>F. Sgambato, G. Pinna, S. Prozzo, E. Sgambato</i>	
Il paziente ad elevato rischio emorragico: valutazione e management.	120
<i>A.M. Pizzini, I. Iori</i>	
La gestione perioperatoria o periprocedurale della terapia anticoagulante-antiaggregante in elezione e in urgenza	131
<i>A. Fontanella, R. Re</i>	
Le complicanze mediche e gli eventi avversi indesiderabili più frequenti nel paziente internistico complesso operato	139
<i>M. Silingardi</i>	
Pazienti chirurgici ricoverati in Medicina Interna: i pazienti a rischio, selezione delle priorità e delle emergenze urgenze e pianificazione dell'assistenza	148
<i>P. Gnerre, M. Gambacorta, A. Percivale</i>	
Qualità, indicatori ed <i>audit</i> come strumento di miglioramento nell'assistenza del paziente complesso in chirurgia	155
<i>S. De Carli, A. Montagnani</i>	
Quali proposte ed evidenze per nuovi modelli organizzativi in cui l'internista può assumere un ruolo fondamentale?	162
<i>A. Fontanella, M. Campanini</i>	

Perché l'internista è necessario nella gestione dei pazienti complessi candidati ad intervento chirurgico

Fabio Gilioli¹, Giuseppe Chesi²

¹UOC Medicina Interna, Ospedale di Mirandola, AUSL di Modena; ²UOC Medicina Interna, Ospedale di Scandiano, AUSL di Reggio Emilia, Italia

La crescente complessità e fragilità dei pazienti ricoverati nelle aree mediche richiede, come affermato da C. Nozzoli,¹ “un cambiamento nell’organizzazione sanitaria con la necessità di una visione *patient-centred*, dove il paziente è condiviso (*shared patient*) in un sistema di assistenza globale”. Cionondimeno anche i pazienti degenti nelle aree chirurgiche e sottoposti a interventi, sia in urgenza che in elezione, risultano sempre più complessi a causa dell’aumento dell’età² e delle comorbidità mediche.³ Nel 2003, tra pazienti statunitensi assistiti dal programma Medicare, il 70.5% dei nuovi ricoveri avvenuti entro 30 giorni dalla dimissione da UU.OO. chirurgiche è stato causato da patologie di tipo medic.⁴ Nel 2004 il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ha rilevato che ogni anno 1,25 milioni di pazienti hanno avuto complicanze mediche dopo l’intervento chirurgico con costi aggiuntivi di circa 25 bilioni di dollari l’anno.⁵ Nel 2012 21,4 milioni di cittadini americani seguiti dal programma Medicare e ricoverati per patologie chirurgiche avevano almeno 2 comorbidità mediche e nel 14% dei casi almeno 6.⁶ Se questo è lo scenario epidemiologico degli ambienti chirurgici, appare evidente che la gestione della complessità clinica, in tali ambiti, non può prescindere dall’evoluzione organizzativa che si profila nelle aree mediche. Appare chiaro che, sia la tradizionale visione “*disease centred*”, che la consulenza medica “al bisogno” non risultano approcci culturali e organizzativi appropriati nelle attuali aree di degenza chirurgiche. Ciò risulta evidente anche nella pratica clinica quotidiana. L’assenza del consu-

lente medico, nella fase preoperatoria, impedisce un’ottimale presa in carico del paziente e una corretta valutazione delle principali comorbidità. La gestione di differenti complicanze mediche attraverso la richiesta di più specialisti, rende il coordinamento delle cure più complesso. Infine, anche in ambito chirurgico, qualunque approccio multidisciplinare privo della figura dell’internista, risulta meno efficace nel definire al meglio il quadro clinico dei pazienti. Risulta più razionale, che le scelte cliniche vengano affrontate attraverso un modello organizzativo di *cogestione (comanagement) tra internista e chirurgo* orientato verso una logica di “assistenza globale”. Dal 2001 quando, il primo trial clinico randomizzato, ha dimostrato l’efficacia di tale approccio ai pazienti ortopedici, il comanagement del paziente chirurgico negli USA è progressivamente aumentato. I pazienti ospedalizzati per frattura di femore, le cui principali cause di morte sono rappresentate da scompenso cardiaco e patologie infettive polmonari, sono stati i più coinvolti negli studi di efficacia di nuovi modelli organizzativi.⁷⁻¹⁵ I risultati ottenuti hanno mostrato: un incremento delle prescrizioni di terapie evidence-based,¹⁶ una riduzione dei tempi attesa per intervento chirurgico,¹⁷ un minore numero di trasferimenti verso reparti di terapia intensiva,¹⁸ una diminuzione delle complicanze post-operatorie,¹⁸⁻²⁰ una riduzione della degenza ospedaliera²¹ e del numero di ricoveri ripetuti nei 6 mesi successivi dopo la dimissione dall’area chirurgica.¹⁶ Una recente analisi economica²² ha calcolato l’impatto della cogestione (ortopedico e internista) del paziente con frattura di femore. Lo studio ha evidenziato che tale modello risulta *cost-effective* negli ospedali che trattano, per frattura di femore, almeno 50-60 pazienti/anno e *cost-saving* in quelli con volumi superiori ai 320 pazienti/anno. Gli studi effettuati nelle *aree chirurgiche non ortopediche* sono stati meno numerosi ma cionondimeno, i più recenti, hanno mostrato outcome di rilievo. Un trial clinico svolto in ambito chirurgico vascolare²³ ha evidenziato che l’introduzione della cogestione internistica ha determinato una netta riduzione della mortalità intraospedaliera (rateo di mortalità da 1.75% a 0.37% con P=0.016).

Corrispondente: Giuseppe Chesi, UOC Medicina Interna, Ospedale “C. Magati”, viale Martiri della Libertà 2, 42019 Scandiano (RE), Italia.
E-mail: chesig@ausl.re.it

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

©Copyright F. Gilioli e G. Chesi, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):1-3

Un altro recente studio retrospettivo dell'Università di Stanford, svolto in ambito *ortopedico e neurochirurgico*, ha confrontato 2 coorti di pazienti (16.930 soggetti), di cui una sottoposta a comanagement internistico e l'altra a consulenza medica (3695 soggetti). Il gruppo gestito con il modello di cogestione ha presentato un minore numero di pazienti con 1 complicanza medica ($P=0.008$), dei degenti ricoverati più di 5 giorni ($P<0.001$), del tasso di nuovo ricovero a 30 giorni per cause mediche ($P<0.001$) e della quota di pazienti sottoposti ad almeno 2 consulenze mediche ($P<0.001$). Gli autori hanno stimato un risparmio economico variabile da \$ 2642 a \$ 4303 per paziente nel gruppo sottoposto a comanagement.²⁴ Quanto esposto fornisce una chiara risposta all'interrogativo del "perché" è necessario un coinvolgimento dell'internista nella gestione dei pazienti chirurgici e, oggi, la sfida più importante e complessa diventa "come" realizzare questo obiettivo. A tale proposito non esistono evidenze scientifiche che dimostrino se vi siano modelli di cogestione migliori²⁵ che si tratti di "consulenza strutturata" (all'interno di fascia oraria nella quale un medico di ambito internistico effettua una visita medica insieme o non ad una figura medica dell'area chirurgica interessata gestendo in parziale autonomia le problematiche non strettamente connesse all'atto chirurgico ed alle sue conseguenze locali) o all'estremo opposto quello di "affidamento in toto della gestione dei pazienti degenti" presso un'area chirurgica ad un'unità operativa di ambito internistico (riservando ai chirurghi afferenti solamente la funzione di consulenti per quanto riguarda l'atto chirurgico e la gestione della ferita chirurgica). In ogni caso tali cambiamenti si possono inquadrare molto bene nel contesto di una riorganizzazione ospedaliera modulata "per intensità di cure", modalità organizzativa ritenuta oggi particolarmente efficace e valida per una presa in carico globale di pazienti complessi e fragili.²⁶ Un lavoro in team di medici e infermieri che svolgono la propria attività attraverso una condivisione interprofessionale della cura (*shared care*), dando vita a quell'intreccio di competenze che è la base del lavoro di équipe è fondamentale affinché tale modello possa produrre i migliori risultati.²⁷⁻³¹ Inoltre è necessario un cambiamento organizzativo nelle aree chirurgiche che preveda un nuovo ruolo dell'internista. Questo dovrà tendere a realizzare una pianificazione preventiva delle azioni da mettere in atto attraverso una definizione degli scopi, obiettivi e responsabilità dei professionisti coinvolti e con un attento monitoraggio degli esiti.^{14,27,28} L'internista, grazie alla sua cultura e visione olistica, è l'interlocutore che meglio si presta a coordinare le attività cliniche in un modello di comanagement. Cionondimeno la gestione del paziente chirurgico presenta aspetti peculiari. Questi si evidenziano sia nella fase pre che post-operatoria, sia in re-

gime di ricovero che ambulatoriale. Risulta quindi rilevante strutturare una formazione rivolta alla "medicina perioperatoria" a supporto di una appropriata attività clinica e di governance. Il tema non è banale visto che l'American Council of Graduate Medical Education, attualmente, non elenca le competenze in materia di gestione perioperatoria, come un requisito fondamentale per la formazione in medicina interna.²⁹ FADOI, al contrario, ha evidenziato, con lungimiranza, questo bisogno formativo alcuni anni fa³⁰ oggi ribadito con questa monografia che affronta tutti i più importanti aspetti della medicina perioperatoria. Questa pubblicazione si pone come stimolo culturale e riferimento didattico fondamentale per l'internista, nel cui prossimo futuro si profila sempre più, all'interno delle aree chirurgiche, un ruolo di protagonista nell'ambito di una "cabina di regia" multidisciplinare e interprofessionale.

La necessità di gestire, in questi ultimi anni, con sempre maggiore frequenza, "pazienti fragili", sta modificando lo scenario clinico e assistenziale delle aree chirurgiche. La complessità di questo mutamento epidemiologico determinerà ricadute che ancora non appaiono ben definite ma probabilmente influiranno sempre di più sugli stessi outcome chirurgici.

Bibliografia

1. Nozzoli C. Chi garantisce il coordinamento e la continuità delle cure? Quaderni dell'IJM, volume 3, Dicembre 2015.
2. McVeigh TP, Al-Azawi D, O'Donoghue GT, Kerin MJ. Assessing the impact of an ageing population on complication rates and in-patient length of stay. *International Journal of Surgery* 11 (2013) 872-875.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet (Research Support, Non-U.S. Gov't)*. 2012;380:37-43.
4. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360:1418-1428. 4;18:1-6.
5. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:1-6.
6. Centers for Medicare and Medicaid Services. Chronic Conditions among Medicare Beneficiaries, Chartbook, 2012 Edition. Baltimore, MD. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/2012ChartBook.html>. Accessed September 5, 2014.
7. Farahmand BY, Michaelsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA; Swedish Hip Fracture Study Group. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-90.
8. Empana JP, Dargent-Molina P, Breart G; EPIDOS Group. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:685-90.

9. Holvik K, Ranhoff AH, Martinsen MI, Solheim LF. Predictors of mortality in older hip fracture inpatients admitted to an ortho-geriatric unit in oslo, norway. *J Aging Health* 2010;22:1114-31.
10. Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, Seibel MJ et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010;25:866-72.
11. Roche JJ W, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study *BMJ* 2005;331:1374-6.
12. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(5):516-522.
13. Whinney C, Michota F. Surgical comanagement: a natural evolution of hospitalist practice. *J Hosp Med.* 2008;3(5):394-397.
14. Siegal E. A structured approach to medical comanagement of surgical patients. *IJM* (2012) 6, 347-351.
15. Sharma G, Kuo Y-F, Freeman J, Zhang DD, Goodwin JS, Comanagement of Hospitalized Surgical Patients by Medicine Physicians in the United States *Arch Intern Med.* 2010;170(4):363-368.
16. Fisher AA, Davis MW, Rubenach SE, Sivakumaran S, Smith PN, Budge MM. Outcomes for older patients with hip fractures: the impact of orthopedic and geriatric medicine cocare. *J Orthop Trauma.* 2006;20(3):172-180.
17. Phy MP, Vanness DJ, Melton LJ III, et al. Effects of a hospitalist model on elderly patients with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):796-801.
18. Zuckerman JD, Sakales SR, Fabian DR, Frankel VH. Hip fractures in geriatric patients. Results of an interdisciplinary hospital care program. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(274):213-225.
19. Huddleston JM, Long KH, Naessens JM, et al. Hospitalist-Orthopedic Team Trial Investigators. Medical and surgical comanagement after elective hip and knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):28-38.
20. Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. Impact of a comanaged Geriatric Fracture Center on short-term hip fracture outcomes. *Arch Intern Med.* 2009;169(18):1712-1717.
21. The Dartmouth Atlas of Healthcare: ICD-9 procedure codes for inpatient surgery. www.dartmouthatlas.org/faq/SxICD9codes.pdf. Accessed March 1, 2009.
22. Swart E, Vasudeva E, Makhni EC, Macaulay W, Bozic KJ. Dedicated Perioperative Hip Fracture Comanagement Programs are Cost-effective in High-volume Centers: An Economic Analysis. *Clin Orthop Relat Res* (2016) 474:222-233.
23. Rami O, Tadros, Peter L. Faries, Rajesh Malik, Ageliki G. Vouyouka, Windsor Ting, Andrew Dunn, Michael L. Marin, and Alan Briones. The effect of a hospitalist comanagement service on vascular surgery inpatients. *J Vasc Surg* 2015;61:1550-5.
24. Nidhi Rohatgi, Pooja Loftus, Olgica Grujic, Mark Cullen, Joseph Hopkins, and Neera Ahuja. Surgical Comanagement by Hospitalists Improves Patient Outcomes. A Propensity Score Analysis. *Annals of Surgery* Volume XX, Number X, Month 2016.
25. Konstantin V. Grigoryan, Houman Javedan, and James L. Rudolph, Orthogeriatric Care Models and Outcomes in Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma* 2014;28:e49-e55.
26. Cioni G, Josa G, Chesi G, et al. Medicina Interna ed organizzazione ospedaliera per intensità di cure: la posizione di FADOI Emilia Romagna. *It J Med* 2012;6(1):72-74.
27. Nardi R, Arienti V, Nozzoli C, Mazzone A. L'ospedale per intensità di cure: gli errori da evitare. *Ital J Med* 2012;6:1-13.
28. Hugo Quinny Cheng, MD. Comanagement Hospitalist Services for Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 26 (2015) 295-300.
29. Society of Hospital Medicine. The core competencies in hospital medicine: a framework for curriculum development by the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2006;1(suppl 1):2-95.
30. Mazzone A. et al. La clinical competence in medicina interna. *It J Med*; Volume 5 Suppl. 2. Marzo 2011.
31. Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD000072

La medicina interna nell'assistenza del paziente chirurgico complesso

Marco Fabbri,¹ Simone Galli,² Alessandro Morettini¹

¹SOD Medicina Interna ad Alta Complessità Assistenziale 2; ²SOD Medicina Interna Perioperatoria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

RIASSUNTO

Grazie al miglioramento dell'assistenza medica, attualmente i pazienti chirurgici sono spesso anziani, fragili ed affetti da numerose comorbidità. Per questo tipo di paziente chirurgico "complesso" è necessaria un'assistenza "complessa", versatile e collaborativa. La medicina perioperatoria è esattamente questo: un vasto campo multidisciplinare che include ed al tempo stesso travalica le tradizionali specializzazioni volte a garantire il miglior decorso clinico ai pazienti chirurgici. La medicina interna è da sempre coinvolta nell'assistenza perioperatoria prevalentemente a causa del proprio approccio olistico al paziente. I medici internisti possono essere coinvolti nel campo della medicina perioperatoria attraverso differenti modelli di cura: la consulenza perioperatoria è ampiamente utilizzata sebbene non rappresenti la modalità di gestione più adatta per questi pazienti complessi; in tal senso, il comanagement medico-chirurgico si configura come buona alternativa ed il ruolo degli "hospitalists" è stato ampiamente approfondito in letteratura. Infine, un reparto dedicato di medicina interna perioperatoria potrebbe rappresentare un'interessante opportunità per garantire la miglior assistenza medica a pazienti chirurgici complessi con numerose comorbidità.

Introduzione

Il miglioramento dell'assistenza sanitaria ha portato ad un progressivo incremento dell'età media della popolazione e considerando che il progresso tecnologico in ambito chirurgico ed anestesilogico permette di eseguire interventi chirurgici in pazienti con un'età sempre più alta e con un maggior numero di comorbidità, possiamo iniziare a delineare una specifica sottopopolazione di malati: generalmente anziani, affetti da numerose patologie croniche, spesso fragili, in cui l'intervento chirurgico assume il ruolo di elemento destabilizzante un già precario equilibrio clinico.

Senza dubbio, per un tale malato "complesso" è necessaria un'assistenza "complessa", ovvero in grado di inquadrare correttamente le patologie preesistenti e di

ottimizzarle prima dell'intervento, di garantire una adeguata gestione intraoperatoria sia da un punto di vista chirurgico che anestesilogico, di prevenire le possibili complicanze postoperatorie ed eventualmente diagnosticarle e trattarle precocemente qualora insorgano.

Nasce da questa necessità il concetto di Medicina Perioperatoria, definita nel senso più ampio del termine come l'insieme di tutte le attività sanitarie volte a garantire al paziente il miglior risultato chirurgico possibile con il decorso clinico più sicuro.¹ La Medicina Perioperatoria risulta perciò uno "strumento" con il fine di accompagnare ed assistere il malato in tutto il suo percorso chirurgico, visto che l'assistenza perioperatoria inizia nel momento della decisione di procedere con l'intervento e termina quando le modificazioni associate alla chirurgia e la convalescenza sono risolte.²

Per raggiungere tale proposito, è necessaria la compartecipazione delle varie discipline medico-chirurgiche ognuna con le proprie abilità e conoscenze volte alla cura del malato durante il periodo perioperatorio. La Medicina Perioperatoria risulta dunque un campo multidisciplinare per definizione, con un caratteristico andamento trasversale al concetto delle tradizionali specializzazioni. Infatti, le abilità richieste per soddisfare adeguatamente le necessità del paziente chirurgico superano di gran lunga quelle fornite da ciascuna delle singole specialità medico-chirurgiche e per questo sono necessari "patient-centered models" in grado di coordinare le attività dei vari specialisti tramite la collaborazione interdisciplinare.¹

Virtualmente, qualunque specialità può essere coinvolta nella vasta realtà della Medicina Perioperatoria, visto che ogni malato è dotato di una personale storia clinica costellata da problemi ed eventi che si concate-

Corrispondente: Alessandro Morettini, Direttore SOD Medicina Interna ad Alta Complessità Assistenziale 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: morettinia@aou-careggi.toscana.it ;
alessandro.morettini@gmail.com

Tratto e modificato dalla tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia: "Medicina Interna Perioperatoria: un Approccio Multidisciplinare al Paziente Chirurgico Complesso" di Marco Fabbri, 2012.

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

©Copyright M. Fabbri et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):4-8

nano e si influenzano reciprocamente; a fianco delle due colonne portanti della Medicina Perioperatoria, ovvero Chirurgia ed Anestesia, troviamo coinvolte in particolar modo Medicina Interna, Geriatria e Cardiologia. Tuttavia non bisogna dimenticare altre discipline sanitarie indispensabili alla corretta gestione del malato chirurgico complesso, quali Scienze Infermieristiche, Fisioterapia e Dietistica, solo per citarne alcune.

Possiamo perciò concludere che la Medicina Perioperatoria richiede un approccio non soltanto multidisciplinare ma bensì interdisciplinare, al fine di enfatizzare l'importanza della collaborazione tra i vari specialisti coinvolti: tale collaborazione, nella fattispecie con il medico internista, può avvenire tramite vari modelli di cura.

Modelli di cura

Il medico internista è da sempre coinvolto nella Medicina Perioperatoria sulla base dei punti di forza che tradizionalmente lo contraddistinguono: una vasta conoscenza della fisiopatologia di numerose malattie associate ad un approccio "olistico" nei confronti del paziente con particolare attenzione alle reciproche interazioni che si instaurano tra le varie patologie in atto. I modelli che includono la partecipazione di competenze internistiche in Medicina Perioperatoria sono principalmente tre:

- Consulenza medica perioperatoria;
- Comanagement medico-chirurgico;
- Reparto di Medicina Interna Perioperatoria.

Descrivendo ciascuno di essi, risulterà evidente come i suddetti modelli di cura siano concettualmente conseguenti l'uno all'altro sia da un punto di vista temporale sia da un punto di vista del progressivo coinvolgimento del medico internista nel campo della Medicina Perioperatoria.

Consulenza medica perioperatoria

Secondo questo modello, il medico viene chiamato a prestare la propria opera quando il chirurgo o l'anestesista ritengono che il paziente presenti problematiche esterne alle proprie aree di competenza; tale pratica è assai diffusa e nella pratica americana viene riportato che la consulenza preoperatoria rappresenta il 13-33% del totale di consulenze eseguite dal medico internista.³ Seppur estesamente utilizzata, la consulenza medica perioperatoria non rappresenta la soluzione ottimale per la gestione del paziente chirurgico complesso: ciò è dovuto ad un difetto di comunicazione da cui deriva la non adeguata comprensione del ruolo che il medico viene chiamato a svolgere in consulenza,^{4,5} cosa che può esitare in una gestione subottimale del paziente.

In letteratura è stato documentato che l'età, il tipo di chirurgia e la storia medica del paziente sono stati i predittori più potenti di complicanze perioperatorie, mentre i test preoperatori hanno mostrato un'abilità limitata nel predire outcomes perioperatori sfavorevoli.⁶ La raccolta della storia medica e la comprensione del contesto clinico attuale del paziente richiedono tempo (tanto maggiore quanto più complesso è il caso) ed è proprio il tempo che frequentemente viene a mancare durante una consulenza, la quale spesso rappresenta un'immagine istantanea e puntiforme all'interno di un lungo percorso. Un ulteriore limite della consulenza medica perioperatoria è infine rappresentato dal fatto che non è possibile stabilire con certezza che i consigli e le raccomandazioni formulate vengano effettivamente seguite.⁷

I "Dieci Comandamenti" per una efficace ed efficiente consulenza medica sono stati stilati per la prima volta nel 1983 da Goldman *et al.*,⁸ ma rivisti ed aggiornati in un articolo del 2007 di Salerno *et al.*⁹ (Figura 1).

Come evidenzia l'evoluzione di alcuni comandamenti (numeri 1, 7, 10), la gestione ottimale del paziente chirurgico può essere dipendente da una più stretta collaborazione tra gli specialisti coinvolti: tale opportunità può essere offerta dal prossimo modello di cura.

Comanagement medico-chirurgico

Con il termine di "comanagement" si intende un modello di cura in cui il paziente chirurgico, oltre ad essere seguito dal chirurgo, viene assistito quotidianamente da un medico, il quale provvede alla visita (solitamente una o due volte al giorno) e si occupa delle comorbilità mediche, in modo da diagnosticare e trattare problemi acuti, registrando il decorso clinico e comunicando con il chirurgo, facilitando il piano di dimissione dal setting dell'ospedale per acuti.^{10,11} Il comanagement è stato definito come la partecipazione all'assistenza da parte di un medico per almeno il 70% del totale dei giorni di degenza del paziente chirurgico.¹¹

Gran parte della letteratura anglo-sassone disponibile sul modello di comanagement si fonda sulla figura dell'*hospitalist*, ovvero un "hospital-based physician" nell'ampia maggioranza dei casi specializzato in Medicina Interna o in altre specialità mediche, dedicato alla cura dei pazienti ospedalizzati.¹² La nascita di questa figura professionale può essere fatta risalire ai primi anni '80, ma il nome è stato coniato solo nel 1996, definendo gli *hospitalists* come "specialists in inpatient medicine", responsabili della gestione delle cure dei pazienti ospedalizzati così come i "primary care physicians" sono responsabili di quella dei pazienti non ospedalizzati.¹³

Sebbene il ruolo dell'*hospitalist* sia stato oggetto di studio prevalentemente in un contesto di chirurgia

ortopedica, tra i benefici del comanagement sono stati descritti:¹¹ aumento della prescrizione di “evidence-based treatment”, riduzione del “time to surgery”, diminuzione dei trasferimenti in ICU per deterioramento medico acuto, maggior probabilità di dimissione al domicilio, ridotta lunghezza di degenza, aumento della soddisfazione di infermieri e chirurghi, minor tasso di riospedalizzazione a 6 mesi. I malati con maggiore probabilità di ricevere comanagement sono risultati essere anziani, di sesso femminile, con un basso livello socio-economico e con un maggior numero di comorbidità: visto che tali pazienti sono a maggior rischio di complicanze perioperatorie, si gioveranno con maggior probabilità del comanagement.¹¹

Poiché il comanagement di tali pazienti chirurgici complessi da parte di medici è in progressivo aumento, è stato proposto che la formazione in Medicina

Interna debba includere un’adeguata preparazione in tale ambito¹¹ ed alcune istituzioni hanno già modificato la Specializzazione in Medicina Interna per gli specializzandi interessati ad una carriera “hospital-based”.¹² Sulla base di queste considerazioni, è possibile descrivere un ulteriore modello di cura, in cui il medico internista con un’adeguata formazione si prende carico del paziente chirurgico con importanti comorbidità e/o complicanze di tipo medico.

Reparto di Medicina Interna Perioperatoria

La Sezione di Medicina Interna Perioperatoria è nata nel Novembre 2008 nell’ambito della Struttura Operativa Dipartimentale (SOD) di Medicina Interna ad Orientamento all’Alta Complessità Assistenziale 1

Modified Ten Commandments for Effective Consultations			
1983 Commandments*		2006 Modifications	
Commandment	Meaning	Commandment	Meaning
1. Determine the question	The consultant should call the primary physician if the specific question is not obvious	1. Determine your customer	Ask the requesting physician how you can best help them if a specific question is not obvious; they may want comanagement
2. Establish urgency	The consultant must determine whether the consultation is emergent, urgent, or elective	2. Establish urgency	The consultant must determine whether the consultation is emergent, urgent, or elective
3. Look for yourself	Consultants are most effective when they are willing to gather data on their own	3. Look for yourself	Consultants are most effective when they are willing to gather data on their own
4. Be as brief as appropriate	The consultant need not repeat in full detail the data that were already recorded	4. Be as brief as appropriate	The consultant need not repeat in full detail the data that were already recorded
5. Be specific	Leaving a long list of suggestions may decrease the likelihood that any of them will be followed, including the critical ones	5. Be specific, thorough, and descend from thy ivory tower to help when requested	Leave as many specific recommendations as needed to answer the consult but ask the requesting physician if they need help with order writing
6. Provide contingency plans	Consultants should anticipate potential problems; a brief description of therapeutic options may save time later	6. Provide contingency plans and discuss their execution	Consultants should anticipate potential problems, document contingency plans, and provide a 24-h point of contact to help execute the plans if requested
7. Thou shalt not covet thy neighbor's turf	In most cases, consultants should play a subsidiary role	7. Thou may negotiate joint title to thy neighbor's turf	Consultants can and should comanage any facet of patient care that the requesting physician desires; a frank discussion defining which specialty is responsible for what aspects of patient care is needed
8. Teach with tact	Requesting physicians appreciate consultants who make an active effort to share their expertise	8. Teach with tact and pragmatism	Judgments on leaving references should be tailored to the requesting physician's specialty, level of training, and urgency of the consult
9. Talk is cheap and effective	There is no substitute for direct personal contact with the primary physician	9. Talk is essential	There is no substitute for direct personal contact with the primary physician
10. Provide appropriate follow-up	Consultants should recognize the appropriate time to fade into a background role, but that time is almost never the same day the consultation note is signed	10. Follow-up daily	Daily written follow-up is desirable; when the patient's problems are not active, the consultant should discuss signing-off with the requesting physician beforehand

Figura 1. Dieci comandamenti.

(Direttore Dr. Alessandro Morettini) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi a Firenze. Originariamente dotata di 12 letti di degenza e gestita da medici internisti, la prevalente attività di reparto è costituita dalla gestione di problematiche mediche in pazienti indirizzati o sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca, frequentemente (ma non esclusivamente) generale ed addominale. Il rationale di istituire tale sezione è stato quello di fornire ai pazienti chirurgici complessi un'assistenza di cura adeguata al loro stato clinico tramite una continua ed accurata sorveglianza nel contesto di una gestione interdisciplinare assieme ai colleghi intensivisti e chirurghi. I malati che sono afferiti a questa sezione sono risultati affetti da rilevanti comorbidità preoperatorie richiedenti ottimizzazione medica e/o con complicanze post-operatorie con necessità di stretto monitoraggio ed adeguato trattamento, non così gravi da richiedere il trasferimento in un'Unità di Terapia Intensiva ma neanche così lievi da permettere un regolare decorso nel reparto di Chirurgia. La Sezione di Medicina Interna Perioperatoria si è presa perciò carico di quella mal definita (e mal definibile) popolazione di malati chirurgici concettualmente rappresentabili come ampia "zona grigia" a metà strada tra il decorso "normale" che avviene nel reparto di Chirurgia ed il decorso "critico" richiedente il trasferimento in Unità di Terapia Intensiva e Rianimazione.

L'impatto prognostico di un'attenta sorveglianza dello stato clinico del paziente complesso ed una precoce identificazione delle complicanze post-operatorie è stato già documentato in letteratura.¹⁴ Questo monitoraggio è cruciale in quanto, come è noto, il periodo perioperatorio è caratterizzato da profonde modificazioni fisiopatologiche che coinvolgono ed influenzano la funzione di vari organi ed apparati; in questo momento così delicato, in cui le capacità dell'organismo di mantenere l'omeostasi vengono ridotte, le comorbidità preesistenti e le complicanze subentranti possono concatenarsi ed innescare un vero e proprio meccanismo "a cascata". Questo peculiare aspetto di reciproca interazione tra le complicanze in seguito a chirurgia non cardiaca è stato approfondito in un ampio studio¹⁵ il quale ha mostrato che le complicanze cardiache e le complicanze non cardiache sono fortemente correlate e che i pazienti che sperimentano un tipo di complicanza sono a maggior rischio di sviluppare una complicanza dell'altro tipo.

Visto che per garantire l'ottimale cura del paziente ad ogni livello di complessità clinica deve corrispondere un adeguato livello di complessità assistenziale, la presenza di una Sezione di Medicina Interna Perioperatoria in alcun modo si pone in opposizione con un'Unità di Terapia Intensiva e Rianimazione: considerando che la situazione clinica del paziente chirurgico complesso è dinamica e "fluida", un adeguato

modello di assistenza perioperatoria ne deve poter garantire una corretta gestione ad ogni livello di complessità, chiaramente in settings diversi e tramite differenti specialisti, la cui collaborazione sarà un determinante fondamentale nell'outcome del malato.

Proprio per permettere un'adeguata gestione diagnostico-terapeutica anche di tipo sub-intensivo per il malato chirurgico complesso, a partire dal 2016 la suddetta Sezione ha assunto una propria autonomia configurandosi come SOD semplice "Medicina Interna Perioperatoria" (Direttore Dr. Simone Galli) dotata di 8 letti di degenza a rapido turn-over. La quotidiana collaborazione con i Colleghi Intensivisti e Chirurghi ha permesso di espandere le tradizionali conoscenze degli internisti che vi lavorano, garantendo così un costante training nella cura del malato chirurgico complesso sia per quanto riguarda l'ottimizzazione pre-operatoria che per l'assistenza post-operatoria.

In conclusione possiamo quindi affermare che la partecipazione del medico internista all'interno della Medicina Perioperatoria è un campo in continua espansione ed evoluzione, dotato di affascinanti prospettive future e sicuramente avvincente sia da un punto di vista professionale che di ricerca, volta, come sempre, a garantire la miglior cura possibile della persona malata.

Bibliografia

1. Udeh C, Brennan TJ. Perioperative Medicine in the United States. *Periop Med* 2009;1:211-217.
2. Kerridge RK. Perioperative patient management. *Best Practice & Research Obstetrics and Gynaecology* 2006;20(1):23-40.
3. Mollema R, Berger P, Girbes AR. The value of perioperative consultation on a general surgical ward by the internist. *Neth J Med* 2000;56:7-11.
4. PausJensen L, Ward HA, Card SE. An internist's role in perioperative medicine: a survey of surgeons' opinions. *BMC Family Practice* 2008;9:4.
5. Lubarsky D, Candiotti K. Giving anesthesiologists what they want: How to write a useful preoperative consult. *Cleveland Clinic J Med* 2009;76(Suppl 4):S32-S36.
6. Fritsch G, Flamm M, Hepner DL, Panisch S, Seer J, Soennichsen A. Abnormal pre-operative tests, pathologic findings of medical history, and their predictive value for perioperative complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56: 339-350.
7. Auerbach AD, Rasic MA, Sehgal M, Ide B, Stone B, Maselli J. Opportunity Missed: Medical Consultation, Resource Use, and Quality of Care of Patients Undergoing Major Surgery. *Arch Intern Med* 2007;167(21):2338-2344.
8. Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med.* 1983;143:1753-1755.
9. Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, Mercado DL. Principles of Effective Consultation: An Update for the 21st-Century Consultant. *Arch Intern Med* 2007;167:271-275.
10. Whinney C, Michota F. Surgical Comanagement: A Nat-

- ural Evolution of Hospitalist Practice. *J Hosp Med* 2008;3:394-397.
11. Sharma G, Kuo YF, Freeman J, Zhang DD, Goodwin JS. Comanagement of Hospitalized Surgical Patients by Medicine Physicians in the United States. *Arch Intern Med* 2010;170(4):363-368.
 12. Adesanya AO, Joshi GP. Hospitalists and anesthesiologists as perioperative physicians: Are their roles complementary? *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20:140-142.
 13. Wachter RM, Goldman L. The Emerging Role of “Hospitalists” in the American Health Care System. *N Engl J Med* 1996;335(7):514-517.
 14. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in Hospital Mortality Associated with Inpatient Surgery. *N Engl J Med* 2009;361(14):1368-1375.
 15. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between Cardiac and Noncardiac Complications in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Outcomes and Effects on Length of Stay. *Am J Med* 2003;115:515-520.

Non-commercial use only

Il paziente cardiopatico

Giuseppe Chesi,¹ Fabio Gilioli²

¹UOC Medicina Interna, Ospedale di Scandiano, AUSL di Reggio Emilia; ²UOC Medicina Interna, Ospedale di Mirandola, AUSL di Modena, Italia

I pazienti che afferiscono alle nostre strutture ospedaliere sono prevalentemente molto anziani e quasi sempre poli patologici.^{1,2} Da questa prospettiva scaturisce la considerazione che un singolo specialista difficilmente può affrontarne le problematiche connesse al rischio e alla gestione perioperatoria. Infatti ci potrà anche essere un paziente che presenta prevalentemente una problematica di tipo cardiologico, ma molto spesso associa altre patologie quali il diabete, la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), alterazioni della funzionalità renale, problematiche ematologiche, *etc.* Per questo motivo strumenti e score di valutazione del rischio cardiovascolare quali erano stati proposti a partire dagli anni 80 come ad esempio lo score di Goldman³ appaiono oggi di difficile utilizzo o quantomeno devono essere integrati con altri approcci a cui sempre più si deve affiancare una valutazione globale “olistico-internistica”. In questo ambito il medico internista può giocare un ruolo fondamentale in collaborazione con diversi specialisti, assumendo, come proposto da diverse scuole e già attuato in altri paesi un ruolo da “regista” (the hospitalist⁴). E d'altra parte è ormai ampiamente consolidato il concetto che la gestione del paziente candidato ad un intervento chirurgico, specie se maggiore (parliamo prevalentemente di chirurgia generale) non può più essere gestito esclusivamente dallo specialista chirurgo ma deve essere gestito in team multidisciplinare e multi professionale. Al riguardo in letteratura sono riportate esperienze consolidate sia a livello internazionale che nazionale di gestione attiva in reparti chirurgici da parte di internisti (medicina perichirur-

gica⁵) e anche, vista l'età è la fragilità di molti dei pazienti, di geriatri (orto geriatria^{6,7}). Ed è proprio di questi giorni un lavoro americano con grandi numeri (decine di migliaia di pazienti) ove è stato chiaramente dimostrato come una gestione integrata medico-chirurgica di pazienti ricoverati in ambiente chirurgico e sottoposti ad intervento migliori in maniera significativa tutti gli outcome considerati ed in particolare la insorgenza di complicazioni, la lunghezza della degenza, i re ricoveri a 30 giorni e ovviamente come conseguenza consenta anche un risparmio in termini economici.⁸

Tutto questo si inserisce in un nuovo contesto non solo epidemiologico, come già in precedenza sottolineato, ma anche organizzativo gestionale. Infatti negli ultimi anni si sono sempre più sviluppati modelli di ospedale organizzati per intensità di cure che prevedono aree di degenza strutturate non più esclusivamente per unità operative, ma la coesistenza di più unità operative all'interno di aree omogenee definite sulla base delle necessità assistenziali e sanitarie dei singoli pazienti.⁹ Inoltre come enfatizzato in maniera molto significativa dai dati raccolti dalla AGENAS con il piano nazionale esiti¹⁰ la necessità di competenze adeguate di tipo chirurgico per determinati interventi sta progressivamente rimodulato la distribuzione e di compiti delle diverse unità operative chirurgiche presenti all'interno del sistema sanitario nazionale. Sono stati infatti definiti a grandi linee del piano nazionale esiti i numeri minimi di interventi necessari per mantenere l'expertise e la competenza di tecnica chirurgica. Pertanto sulla base di questi dati si ipotizzano già a partire dai prossimi anni accorpamenti di unità operative ed indicazioni che identifichino le unità operative in grado e quindi deputate all'interno di una rete assistenziale ad erogare determinate procedure chirurgiche di particolare complessità. In una logica di rete quindi interventi impegnativi di particolare complessità dovranno essere accorpati in poche e ben definite strutture ospedaliere definite di terzo livello. Mentre interventi a bassa complessità potranno essere erogati anche negli ospedali più periferici eventualmente tramite lo spostamento di professionisti esperti e competenti onde ottimizzare qualità della tecnica chirurgica e ottimale utilizzo delle sale operatorie.¹¹

Corrispondente: Giuseppe Chesi, UOC Medicina Interna, Ospedale “C. Magati”, viale Martiri della Libertà 2, 42019 Scandiano (RE), Italia.
E-mail: chesig@ausl.re.it

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

©Copyright G. Chesi e F. Gilioli, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):9-19

Il ruolo dell'internista nella valutazione preoperatoria

Di fronte ad un paziente complesso e poli patologico il ruolo del medico internista assume una particolare rilevanza sia nella valutazione del rapporto rischio beneficio di un eventuale intervento chirurgico, che nella sua preparazione e infine nella gestione perioperatoria del paziente stesso.⁴ Vi sono anche nell'ambito del territorio nazionale italiano ed in particolare nelle regioni del Nord diverse esperienze in questo senso definite con il termine di medicina perioperatoria⁵ o in altri ambiti più specifici, ortogeriatrics.⁶ Si tratta di una modalità assistenziale che prevede l'intervento diretto in un reparto chirurgico di un medico di ambito Internistico che, in collaborazione con i chirurghi visita i pazienti, concorre alla definizione del rischio operatorio, attiva eventuali specialisti se ritiene necessario un parere più specifico, ottimizza le condizioni perioperatorie del paziente e ne gestisce le problematiche più squisitamente di tipo Internistico (terapie mediche, somministrazione di liquidi, controllo del dolore, gestione tempestiva di eventuali complicanze). Esperienze di questo tipo che possono essere presenti sia all'interno degli ospedali di grandi dimensioni che di più piccole dimensioni hanno portato risultati significativi specie in alcuni specifici ambiti chirurgici quali ad esempio la gestione del paziente con frattura di femore, dove anche in nostre esperienze, un PDTA specificamente disegnato di cogestione medico chirurgica ha portato a migliorare in maniera significativa l'obiettivo di precocità dei tempi chirurgici entro le 48 ore dalla frattura stessa.¹² Utilizzando protocolli all'uopo disegnati il medico internista che partecipa alla gestione condivisa dei pazienti nel reparto chirurgico è in grado di gestire il trattamento anticoagulante perioperatorio, le terapie antibiotiche di profilassi preoperatoria, la più appropriata somministrazione di liquidi evitando così sovraccarichi o sindrome da diluizione. Monitorizza inoltre la graduale ripresa di farmaci, quali ad esempio gli antiipertensivi che era stato necessario sospendere nella fase perioperatoria sia per problematiche di intercorrente ipotensione che per la impossibilità dell'assunzione orale legata alla tipologia dell'intervento eseguito. Per quanto riguarda l'ambito più prettamente cardiologico il medico internista potrà poi essere colui che così come per altre problematiche di tipo prettamente specialistico (vedi ad esempio l'insufficienza renale o una BPCO di classe C o D sec. il progetto GOLD) attiva lo specialista cardiologo confrontandosi con lui in merito alla modificazione o inserimento di determinate terapie o di determinati accorgimenti necessari. In questo contesto è opportuno e necessario che proprio per poter attivare in maniera più appropriata lo specialista cardiologo anche il medico internista¹³ conosca ed impari ad utilizzare i prin-

cipali strumenti per la gestione del rischio preoperatorio di un paziente cardiopatico a seconda del tipo di cardiopatia da cui è affetto.¹⁴

Queste valutazioni sono necessarie anche dal punto di vista di eventuali problematiche medico-legali e devono essere rese con chiarezza disponibili al medico anestesista che dovrà poi gestire le procedure anestesologiche di sua competenza nel contesto clinico di ogni singolo paziente in relazione al suo profilo di rischio ed alla tipologia d'intervento da eseguire. È ben noto infatti come per quanto riguarda la chirurgia maggiore la possibilità di incidenza di complicanze cardiache maggiori è stimata tra il 2 e il 3,5%, dato che, visto l'incremento dell'età della popolazione che viene sottoposta ad interventi di questo tipo, sarà destinato sicuramente ad incrementarsi negli anni. In particolare le complicanze di ambito cardiovascolare più temibili e quindi potenzialmente da prevenire con maggiore attenzione sono quelle di tipo ischemico ed in particolare l'infarto miocardico perioperatorio.¹⁵

La valutazione del rischio perioperatorio specifico "cardiovascolare"

In pazienti anziani, complessi e polipatologici, quali quelli che ci troviamo oggi ad affrontare ogni valutazione di specifico rischio "specialistico" deve per forza di cose richiedere una visione più ampia e quindi nell'ambito cardiovascolare l'internista può essere chiamato a confrontarsi con il chirurgo, con l'anestesista, con lo specialista cardiologo e con altri specialisti di volta in volta ritenuti utili e contribuire ad incasellare le singole valutazioni (necessità dell'intervento, tempistica, ottimizzazione globale delle condizioni del paziente, terapie pre e postoperatorie, *etc.*) facendo la opportuna sintesi.¹³ Per questo motivo e per la necessità di comprendere ed uniformare i linguaggi e le valutazioni è opportuno che l'internista conosca sia gli score utilizzati dall'anestesista per valutare la classe di rischio di ogni paziente da sottoporre ad intervento, sia gli analoghi strumenti utilizzati per una più specifica valutazione del rischio cardiologico e cardiovascolare in generale.

La storia della valutazione del rischio operatorio incomincia poco più di 30 anni fa con gli score sviluppati inizialmente da Goldman³ e perfezionati successivamente da Detsky¹⁶ (Tabella 1) e da Lee¹⁷ (Tabella 2) che tuttavia presentano non pochi limiti e devono comunque essere sempre integrati da una valutazione più globale.

Prima di affrontare più in dettaglio e con una visione di tipo "internistico" l'approccio al rischio cardiologico perioperatorio a partire da una analisi del rapporto costo/beneficio dell'intervento stesso fino ad arrivare alla possibilità/necessità di interventi corret-

tivi preventivi per la riduzione del rischio stesso e, infine, alla ottimizzazione della terapia medica peri e postoperatoria riteniamo utile esaminare in maniera più specifica i tasselli dello score cui sopra accennato.

Rivisitazione critica in chiave moderna e con una visione olistico internistica di questi score

Come in moltissimi score il primo item considerato è l'età. Senza entrare nel merito occorre certamente considerare come oggi in molti soggetti i 70 anni sono raggiunti in condizioni di salute molto diverse dai 30-40 anni fa e come quindi particolare attenzione nella valutazione vada posta alla età biologica di ogni singola persona più che alla mera età anagrafica. Ed in questo ovviamente concorrono sia le patologie concomitanti, se presenti, il conseguente utilizzo di farmaci, la abitudine ad una attività fisica regolare, il peso corporeo, *etc.*

Tra l'altro il peso della età >70 anni è equiparato all'item che considera scadenti condizioni generali od allettamento ed appare evidente specie oggi per le considerazioni sopra riportate come il peso di questi 2 item sarebbe da rivedere profondamente, sempre in una logica più globale.

Per quanto riguarda i numerosi item riguardanti la cardiopatia ischemica occorre ricordare come rispetto agli anni 80 e 90 i trattamenti di questa patologia abbiano compiuto passi giganteschi. Infatti, i trattamenti di rivascularizzazione percutanea ormai routinariamente attuati sia in fase acuta che in elezione hanno radicalmente cambiato la storia naturale di questa patologia. Un conto era 30 anni fa parlare di un infarto miocardico acuto a sede anteriore che effettivamente comprometteva, anche se trattato nel migliore dei modi, la vita e le capacità funzionali di una persona, un conto è oggi parlare di un infarto che ha solamente lievemente mosso la troponina, senza alterare la capacità contrattile e la frazione d'iezione in quanto precocemente trattato con PTCA primaria.¹⁸ In questi pazienti occorrerà più concentrare l'attenzione sui tempi della rivascularizzazione e sulla necessità di mantenere gli adeguati regimi di antiaggregazione piastrinica e su di essi dettare, se possibile, il più corretto timing dell'intervento chirurgico richiesto.¹⁹ Ma è evidente che il rischio di reinfarto od infarto perioperatorio in questi pazienti adeguatamente trattati e con minimo danno residuo è di gran lunga inferiore al rischio valutabile all'epoca della elaborazione dello score di Goldman. Sempre che non si interrompano in maniera incongrua ed inappropriata i trattamenti necessari a mantenere la pervietà degli stent impiantati.²⁰

Dal tutto superati appaiono inoltre gli item relativi alle aritmie, in quanto il n° di BEV che evidentemente evoca alcuni score del post infarto di Lowniana memoria è ormai da considerare, in assenza di cardiopatia

nota, del tutto privo di significato. La assenza di ritmo sinusale che, per la gran parte dei casi significa presenza di fibrillazione atriale, va considerata ormai prevalentemente per la necessità di adeguare i regimi di anticoagulazione ed i relativi timing di provvisoria sospensione al rapporto tra rischio trombotico ed emorragico connesso sia all'intervento che alle indicazioni per le quali è stata instaurata la medesima terapia.²¹ Ed in questo ambito, che sarà esaustivamente trattato in un altro capitolo di questa monografia, l'internista che collabora alla valutazione dovrà oggi essere

Tabella 1. Score di GOLDMAN modificato da DETSKY per la valutazione del rischio operatorio cardiologico in Chirurgia Generale.

Fattore	Punteggio
Età >70 a.	5
Infarto miocardico nei 6 mesi precedenti	10
Infarto miocardico oltre i 6 mesi precedenti	5
Angina in classe 3 sec CCS*	10
Angina in classe 4 sec CCS	20
Angina Instabile entro i 6 mesi	10
Edema polmonare acuto nella settimana prima	10
Edema polmonare in anamnesi	5
Ritmo non sinusale o con BESV	5
Più di 5 BEV	5
Stenosi aortica severa	20
Scadenti condizioni generali od allettamento	5
Intervento in emergenza	10
TOTALE	

Il punteggio totale raggiunto consente di suddividere i pazienti in 3 classi di rischio di sviluppare complicanze cardiache maggiori definite come Infarto Miocardico, Edema Polmonare acuto e/o aritmie maggiori.

CLASSE 1 (rischio basso <15%) = <15 punti

CLASSE 2 (rischio Intermedio >15 <30%) = 16-30 punti

CLASSE 3 (rischio elevato >30-60%) >30 punti

*Classificazione della Canadian Cardiology Association.

Tabella 2. Fattori di Rischio Clinico nella valutazione preoperatoria di ambito cardiovascolare: score di Lee.

Fattore	Punteggio
Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica	1
Anamnesi positiva per scompenso cardiaco	1
Anamnesi positiva per ischemia cerebrale. Ictus o TIA	1
Insufficienza renale (FG <60 ml/min* o creat >2 mg/dl)	1
Diabete mellito insulino dipendente	1
Intervento chirurgico ad alto rischio (vedi Tabella 4)	1

*Sec. La formula di Cockcroft.

esperto anche dei NAO oltre che dei vecchi anticoagulanti sia orali che iniettivi.²²

E' infine del tutto condivisibile ed ancora attuale il peso elevato che viene dato come fattore di rischio alla stenosi valvolare aortica, quando severa, per tutte le motivazioni che sono sottolineate più avanti nel capitolo riguardante le valvulopatie.²³ Ed è per questo motivo che, quando possibile, una eventuale correzione chirurgica, praticabile oggi anche con tecniche meno invasive, andrebbe anteposta ad un intervento di chirurgia generale programmabile in elezione.²⁴

Nulla da dire riguardo alla indicazione chirurgica di urgenza o di emergenza che di per se costituisce, e non solo per quanto riguarda l'ambito cardiovascolare, un importante fattore di rischio aggiuntivo, ulteriormente ingarbugliato oggi dal sempre maggior numero di pazienti, anche cardiopatici lievi che sono sottoposti a trattamenti con diversi farmaci anticoagulanti.

Ruolo dell'internista nella decisione di sottoporre o meno ad intervento chirurgico un paziente affetto da problematiche cardiologiche

In quest'ambito l'internista potrà svolgere un ruolo di coordinamento e sintesi fra le diverse figure professionali coinvolte ed in particolare tra il chirurgo che spesso è desideroso di operare il paziente indipendentemente da quelle che sono le sue condizioni generali e dalla presenza meno di cardiopatie e l'anestesista che invece è particolarmente preoccupato delle problematiche di tipo sanitario, con particolare attenzione a quelle cardiologiche, presenti nel paziente. Tutto questo, come già sottolineato, con il concorso dei vari specialisti che in diversa misura possono essere coinvolti

nell'iter e nelle valutazioni atte a fare assumere la decisione più appropriata per quel determinato paziente.¹³

Ed in particolare se si tratta di un intervento di chirurgia elettiva o differibile, mentre per quanto riguarda l'urgenza, il peso delle diverse variabili ed in particolare del rischio di morte connesso all'intervento può fare anche accettare rischi operatori particolarmente elevati e condizioni perioperatorie del paziente ben lontane dall'ottimale.

Parlando di interventi chirurgici in elezione o differibili occorre considerare da una parte i fattori di rischio presenti nel paziente (Tabella 3) che anche secondo un recente documento della società italiana di anestesia rianimazione possono essere suddivisi in fattori di rischio maggiori, intermedi e minori e la tipologia dell'intervento chirurgico (Tabella 4) che può essere considerato sempre secondo i canoni riportati del medesimo documento ad alto rischio, a rischio intermedio, a rischio basso.²⁵ Si tratta in questo caso di rischio preminentemente di tipo cardiovascolare che, da solo, non è sufficiente a soppesare in maniera corretta il rapporto rischio beneficio dell'intervento. Si dovranno infatti considerare altri elementi quali, ad esempio, il rischio emorragico che tuttavia verrà più specificamente trattato, insieme alla valutazione del rischio cardio e trombo embolico in altri contributi di questa monografia.

Di fronte ad un paziente considerato ad alto rischio l'attivazione dello specialista cardiologo è necessaria. Insieme a lui compito dell'internista sarà quello di valutare anche il peso di eventuali altre comorbidità e l'eventuale intervento nella valutazione multidisciplinare di altri specialisti. In un paziente di questo tipo al termine della valutazione collettiva deve essere definita la reale e tassativa necessità dell'intervento chirurgico. Di fronte ad un paziente complesso, cardiopatico se-

Tabella 3. Principali fattori considerati come predittivi di un rischio cardiovascolare perioperatorio.

Maggiori	<p>Angina instabile Infarto miocardico acuto recente (entro 1 mese) Intervento di rivascularizzazione miocardica anche percutaneo entro 1 mese Scompenso cardiaco classe C o D Aritmie ventricolari maggiori Altra severa malattia cardiovascolare (Stenosi aortica o Insufficienza mitralica severa, etc.)</p>
Di grado intermedio	<p>Angina stabile Infarto miocardico acuto non recente (oltre il mese) Intervento di rivascularizzazione miocardica anche percutaneo oltre 6 settimane Scompenso cardiaco classe A o B Aritmie ventricolari minori Diabete mellito in terapia Insufficienza renale cronica stadio 4</p>
Minori	<p>Età avanzata Ipertensione Storia di ictus Infarto miocardico o procedura di rivascularizzazione >6 mesi</p>

Tratto dal rapporto preliminare sulla Cardiochirurgia Italiana (anno 2003 www.sicc.it), modificato.

vero e ad alto rischio possono essere considerati non derogabili interventi chirurgici “salvavita” quali ad esempio l’asportazione di un tumore potenzialmente operabile con radicalità; mentre invece potrebbero essere assolutamente da sconsigliare interventi chirurgici non necessari dal punto di vista di una prognosi buona quale ad esempio una colecistectomia per una colecistite acuta non complicata, un intervento protesico ortopedico, eccetera.

In presenza di una vera necessità di intervento chirurgico “salvavita” per un paziente considerato ad alto rischio sarà lo specialista cardiologo a dovere attentamente valutare la possibilità di identificare fattori potenzialmente correggibili e suggerirne la correzione prima dell’esecuzione dell’intervento previsto al fine di ridurre in maniera significativa i rischi. In particolare ci riferiamo a procedure di rivascularizzazione coronarica specie percutanee dopo averne identificato la potenziale necessità e la fattibilità.²⁶ A fianco di questi potenziali interventi preventivi vanno considerate però anche le terapie necessarie ed il loro “timing”, in quanto sappiamo come una procedura di rivascularizzazione percutanea a seconda del tipo di stenti impiegato richieda poi l’utilizzo per un tempo ben definito di farmaci antiaggreganti od anticoagulanti. In pazienti di questo tipo che necessitino di un intervento chirurgico per l’asportazione radicale di una neoplasia e quindi non possono attendere tempi particolarmente lunghi è evidente come la scelta debba andare verso uno stent di tipo metallico per ridurre i tempi della duplice antiaggregazione che durante una procedura chirurgica potrebbe aumentare il rischio di eventi emorragici anche maggiori.²⁰

Altro elemento che specie in ambito anestesiológico si tende a considerare per quanto riguarda il rischio cardiologico è la definizione della cosiddetta capacità funzionale che si esprime in livelli di equivalenti metabolici (METs) (Tabelle 5 e 6).²⁵ Essa fa rife-

rimento alle attività che una persona è in grado di svolgere nella sua vita quotidiana. Ovviamente la capacità funzionale non dipende solamente da problematiche di tipo cardiologico, ma può dipendere dall’età e soprattutto da altre importanti comorbilità prevalentemente di tipo respiratorio e neurologico.

Tralasciando per la loro peculiarità e specificità la categoria dei pazienti ad alto rischio, nella valutazione degli altri pazienti cardiopatici da sottoporre ad intervento chirurgico per standardizzare la stratificazione del rischio di complicanze cardiologiche perioperatorie lo strumento che oggi abbiamo a disposizione rimane lo score di Goldman³ con le modifiche ad esso apportate da Devsky (Tabella 1).¹⁶ In base a questa classificazione i pazienti possono essere suddivisi in 3 classi di rischio con una percentuale di possibilità di complicanze cardiache che può arrivare anche fino ad oltre il 60% nella classe 3. In un paziente stratificato in base allo score in classe 3 od anche di classe 2 la reale necessità dell’intervento chirurgico specie di ambito ortopedico (protesi d’anca o di ginocchio, eccetera) deve essere valutata e soppesata molto bene alla luce dei potenziali rischi. In questi pazienti viene suggerita la integrazione con altri esami di secondo livello quali ad esempio un ecocardiogramma per la valutazione della frazione di eiezione, un Holter per la valutazione di eventi aritmici o un test da sforzo, qualora fattibile per la valutazione di ischemia miocardica inducibile. La valutazione della ischemia miocardica inducibile è suggerita in maniera particolare nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia vascolare, in quanto la presenza di aterosclerosi in distretti diversi da quello cardiaco è fattore predittivo di una possibilità di localizzazioni anche a livello coronarico.²⁷ Queste indagini, suggerite da alcuni autori e da alcune scuole di pensiero, non trovano riscontri oggettivi e standardizzabili nella quantificazione del rischio peri e postoperatorio. Il loro utilizzo, coniugato alla valutazione clinica, consente forse di soppesare me-

Tabella 4. Classificazione del tipo di rischio cardiovascolare di un intervento o procedura chirurgica.

Basso rischio	Rischio intermedio	Rischio elevato
Chirurgia odontoiatrica	Chirurgia addominale generale	Chirurgia dell’aorta laparotomica
Chirurgia dell’occhio	Chirurgia carotidea	Interventi di chirurgia vascolare non endovascolare
Chirurgia della mammella	Chirurgia vascolare endoprotesica	Interventi maggiori in regime di urgenza, specie nell’anziano
Chirurgia ortopedica in artroscopia	Chirurgia ortopedica protesica (anca, ginocchia)	Procedure chirurgiche prolungate e/o associate a importanti variazioni volemiche
Procedure endoscopiche in genere	Chirurgia neurologica	
Interventi urologici transuretrali	Chirurgia dei trapianti d’organo	
Procedure chirurgiche di superficie	Chirurgia urologica laparotomica	
	Chirurgia testa/collo	

Da Boersma e coll *Am. J. Med.* 2005; 118:1134-1141 mod.

glio il rapporto rischio beneficio di un eventuale intervento ma non si traduce nella applicazione di concrete azioni aggiuntive per la riduzione del rischio. Se, utilizzando anche questi strumenti diagnostici di completamento, verranno verificate e sottolineate condizioni di rischio cardiovascolare particolari d'intesa con il chirurgo e l'anestesista si potranno attuare modifiche della tipologia di intervento (privilegiando eventualmente un intervento di minore complessità rispetto ad un intervento di maggiore complessità e più lunga durata) e le procedure anestesologiche privilegiando quanto possibile una procedura con anestesia non generale, solitamente gravata da un minor impatto globale sul rischio.⁴

Per completezza possiamo citare anche gli indici di profilo di rischio proposti da Eagle²⁸ e colleghi e da Vanzetto e colleghi²⁹ (Tabella 7). Si tratta di due brevi e semplici elenchi nell'ambito dei quali sono descritti quelli che questi autori considerano come potenziali fattori di rischio e la loro lettura prevede di considerare a basso rischio pazienti che non presentino o al massimo presentino soltanto uno di questi fattori elencati. Pazienti che presentino uno o più di questi fattori dovrebbero essere sottoposti ad una sorveglianza particolare e considerati non propriamente a basso rischio anche se così li definirebbe lo score ottenuto dalla scala di Goldman modificata da Devsky.

Se, come evidenziato da quanto esposto in prece-

denza, buona parte dei fattori di rischio considerati tendono ad esplorare particolarmente il versante della cardiopatia ischemica e, in minor misura quello dello scompenso cardiaco cronico, qualche annotazione a parte e qualche sottolineatura meritano le valvulopatie. In presenza di una valvulopatia significativa nota ovviamente va stressata la necessità di un'adeguata profilassi antibiotica perioperatoria onde ridurre il rischio potenziale di endocardite infettiva.³⁰ Questa problematica è stata negli ultimi anni resa meno importante dal fatto che ormai in quasi tutti gli ambienti chirurgici vengono adottati schemi adeguati di profilassi antibiotica perioperatoria che, a grandi linee sono sovrapponibili a quelli suggeriti dalle linee guida della profilassi dell'endocardite infettiva.³¹ Le valvulopatie di più frequente riscontro in soggetti da sottoporre all'intervento

Tabella 5. Stima della capacità funzionale in METs.

Eccellente	>10
Buona	7-10
Moderata	4-7
Scarsa	<4

1 MET=3.5 mlO₂/Kg./m cioè il consumo di O₂ a riposo di un maschio di 40 anni del peso di 70 Kg.

Tabella 6. Calcolo presuntivo dei METs

1-2 METs	Paziente che provvede ai suoi bisogni minimi (si veste e si alimenta in autonomia ed utilizza il bagno)
3-4 METs	Gira per casa e al massimo effettua una distanza di 100 mt. In piano ad una velocità di 3-4 km./h.
5-7 METs	È in grado di salire 2 rampe di scale, camminare in salita o effettuare un breve tratto di corsa
7-10 METs	È in grado di svolgere lavori pesanti in casa o sollevare carico pesanti
>10 METs	Effettua attività sportiva regolare (sport di squadra) o attività di "endurance" (corsa a piedi, in bicicletta, escursioni in alta montagna, etc.)

1-2 METs: paziente che provvede ai suoi bisogni minimi (si veste e si alimenta in autonomia ed utilizza il bagno).

Tabella 7. Elenco di fattori la cui non presenza costituirebbe un semplice indicatore di "basso rischio cardiovascolare perioperatorio" (da Eagle¹ e Vanzetto²).

Sec. Eagle	Sec. Vanzetto
Eta >70 anni	Idem
Anamnesi di angina	Idem
Diabete mellito	Idem
Onde Q patologiche all'ECG	Idem
Aritmie ventricolari in anamnesi	Anamnesi di scompenso cardiaco
	Anamnesi di infarto miocardico
	Anomalie del tratto ST all'ECG di base
	Ipertensione con criteri ECG positivi per ipertrofia ventricolare sinistra

chirurgico non cardiaco sono la insufficienza mitralica³² e particolarmente la stenosi valvolare aortica,^{23,33} la cui frequenza è decisamente in aumento della popolazione anziana. Si tratta spesso di pazienti asintomatici od oligosintomatici che talora non sono nemmeno a conoscenza della loro valvulopatia.³⁴ In questi pazienti il riscontro di un soffio sistolico eiettivo alla visita preoperatoria eventualmente associato a segni di ipertrofia ventricolare sinistra presenti all'elettrocardiogramma di base dovrebbero suggerire l'esecuzione di un ecocardiogramma per confermare la diagnosi e l'eventuale severità di una stenosi valvolare aortica presente.³⁵ La presenza infatti di una stenosi valvolare aortica e di una ipertrofia ventricolare sinistra con un ventricolo particolarmente rigido può determinare infatti una serie di problematiche perioperatoria legate soprattutto al riempimento di liquidi ed ai farmaci ad impatto sul circolo che vengono applicati durante e nel postoperatorio. Se infatti si utilizzano farmaci dotati di effetti di vaso e venodilatazione (quali ad esempio anche gli oppiacei) in grado di non garantire al ventricolo sinistro un adeguato riempimento, per riduzione del ritorno venoso, è possibile che il paziente possa presentare fasi di ipotensione anche severa con conseguente rischio di ischemia miocardica secondaria ad un meccanismo da discrepanza (ipopertusione in presenza di ipertrofia miocardica).³⁴ Pertanto in questi pazienti è opportuno un utilizzo cauto di vasodilatatori diretto o indiretti ed adeguato dei liquidi nella fase perioperatoria onde evitare questi fenomeni che esporrebbero il paziente ad un ulteriore rischio potenziale. È chiaro che se nella valutazione preoperatoria emergesse la presenza di una stenosi valvolare aortica da moderato a severa in termini di gradiente la domanda da porsi sarebbe quella di rivalutare se prevale la necessità dell'intervento di chirurgia non cardiaca o se invece non sia più utile procedere ad avviare il paziente ad un intervento anche, se possibile, di tipo percutaneo (TAVI) per la preliminare correzione del vizio valvolare aortico stesso.^{24,36}

Ottimizzazione della terapia medica nel periodo pre e perioperatorio

In questo ambito l'internista può svolgere un ruolo fondamentale in concorso con lo specialista cardiologo. In primo luogo per ottimizzare farmaci attivi e la loro posologia sia nella fase pre che nella fase immediatamente postoperatoria, in secondo luogo per la gestione delle terapie infusive e del bilancio idrosalino convertendo laddove possibile la via di somministrazione dei farmaci in precedenza assunti dal paziente, se lo stesso non è in condizione di assumerli per la via orale.

Le domande che più frequentemente vengono poste per quanto riguarda la terapia medica, ed in particolare quella di ambito cardiovascolare, da sommi-

nistrare ad un paziente nelle fasi pre, peri e postoperatorie sono le seguenti:

- a) In che misura posso continuare a somministrare farmaci "cardioattivi" che il paziente assumeva in cronico a domicilio?
- b) E se vi saranno fasi più o meno prolungate di impossibilità di assunzione per via orale, come posso sopperire.
- c) Una idratazione pre, peri e post operatoria in quel determinato paziente è realmente necessaria e se sì quale e come?
- d) Esistono e sono praticabili trattamenti in grado di ridurre il rischio cardiovascolare perioperatorio?

In questo tipo di decisioni, esulando dai trattamenti anticoagulanti "maggiori" la cui trattazione esula da quanto previsto in questo capitolo, vanno considerati:

- a) la indicazione e la patologia per cui il trattamento viene assunto b) la tipologia di intervento a cui verrà sottoposto il paziente c) eventuali interazioni negative con i farmaci da impiegare nel perioperatorio e durante la anestesia.

Vi sono farmaci la cui assunzione è consigliata vivamente anche nel periodo perioperatorio quali ad esempio i Beta Bloccanti che, a meno della comparsa di importanti fasi di bradicardia, andrebbero sempre continuati anche perché, in virtù del loro effetto positivo sul consumo di O₂ secondo alcuni studi potrebbero avere di per se un effetto protettivo cardiovascolare nel perioperatorio.^{37,38} Per altri farmaci quali i vasodilatatori (ed in particolare gli inibitori del sistema RA e dell'AT₂) ed i diuretici occorre particolare cautela specie nei pazienti che li assumono a scopo antiipertensivo e non per uno scompenso cardiaco, in quanto i loro effetti potrebbe essere amplificati nella fase perioperatoria dall'effetto vasodilatante di alcuni farmaci utilizzati in campo anestesilogico e dalle perdite di volume correlate ad alcuni interventi.^{39,40} L'indicazione gioca un ruolo importante anche per quanto riguarda il proseguimento o meno di una terapia antiaggregante nelle fasi perioperatorie, in quanto se il farmaco è utilizzato in prevenzione primaria può essere senz'altro sospeso, mentre se si tratta di prevenzione secondaria, magari di un paziente sottoposto ad impianto di stent coronarico, a meno di rarissime eccezioni, almeno l'acido acetilsalicilico non andrà mai interrotto.⁴¹ Una cautela particolare occorrerà nella decisione di proseguire o meno un farmaco antiaritmico. Si tratta infatti di farmaci che, specie in presenza di squilibri volemmici od idrosalini, possono anche diventare pro aritmici, sia per meccanismi intrinseci (vedi classe 1c) che tramite un allungamento del tratto QT (amiodarone, sotalolo) anche grazie all'impiego concomitante nel perioperatorio di altri farmaci potenzialmente in grado di potenziare questo effetto.^{42,43} L'indicazione di questi farmaci è solitamente quella di profilassi di episodi di FAP, la cui re-

cidiva potrebbe anche essere favorita dallo stress operatorio. Per questo motivo la decisione di proseguire o meno il trattamento deve essere individualizzata caso per caso in relazione alla frequenza degli episodi ed alla loro sintomaticità. Va tenuto inoltre presente come, per quanto riguarda l'amiodarone, la sua emivita è tale che occorrono settimane prima che cessi completamente il suo effetto. Se in base alla valutazione del rapporto costo beneficio nel singolo paziente si optasse per il proseguimento del farmaco anche nel perioperatorio occorrerà prestare particolare attenzione al mantenimento di un ottimale equilibrio del bilancio idrosalino e soppesare molto bene l'utilizzo di farmaci potenzialmente in grado di prolungare il tratto QT.⁴²

Come precedentemente indicato la tipologia di intervento gioca un ruolo importante nella decisione di proseguire o meno farmaci precedentemente impiegati a domicilio, in quanto in interventi che prevedono perdite importanti ed il rischio concreto di ipovolemia, prima ancora del riempimento volemico necessario, andrebbero sospesi i farmaci con meccanismo vasodilatatore, anche venoso, quali ad esempio i nitrati e farmaci di per se ipovolemizzanti quali i diuretici.⁴⁴

Per quanto riguarda poi le interazioni negative con i farmaci utilizzati per l'anestesia,⁴ fermo restando il potenziale effetto proipotesivante di molti di questi ultimi con le ovvie attenzioni che dovranno essere prestate (vedi considerazioni precedenti), non è possibile una disamina completa che andrebbe molto oltre le intenzioni di questa monografia. E' evidentemente necessaria una valutazione collegiale multidisciplinare nell'ambito della quale internista, anestesista, cardiologo ed altri specialisti, se ritenuti utili, si confronteranno alla ricerca delle soluzioni chirurgiche, anestesologiche e di terapia più adatte ad ogni singolo paziente in relazione ad età, comorbidità, rischi, *etc.* Bisogna considerare in quest'ottica anche gli approcci di analgesia oggi praticati che sempre più spesso contemplano la presenza di oppiacei somministrati tramite sistemi di infusione in pompa elastomerica, anch'essi dotati di potenziale vasodilatante e, specie nell'anziano in grado di ridurne la reattività e quindi anche l'assunzione di liquidi.⁴⁵

Per quanto riguarda la necessità di infusioni venose perioperatorie, ferma restando la attenzione ad un rigoroso bilancio idrosalino che consideri e rimpiazzati adeguatamente le perdite che possono venire a crearsi, va assolutamente sfatato il mito o la "moda" molto diffusa nei reparti chirurgici, di "liquidi" a prescindere da un preciso bilancio. Bisogna ribadire come questo approccio non sia affatto necessario in pazienti sottoposti ad interventi con scarse perdite volemiche e/o perfettamente in grado di assumere liquidi per os.⁴⁶ Un eccessivo carico idrico effettuato in maniera indiscriminata può infatti essere responsabile di severe

complicanze postoperatorie, quali ad esempio il precipitare uno scompenso cardiaco o in ambito extra cardiovascolare la cosiddetta "Intossicazione d'acqua" cui può concorrere anche una SiADH stimolata dallo stress operatorio o dalla sindrome dolorosa ad esso correlata, solo per citarne due tra le più temibili.⁴⁷

Le situazioni nelle quali è veramente impossibile la somministrazione di farmaci per os non sono molte e riguardano prevalentemente gli interventi addominali sullo stomaco e più in generale sull'intero tratto gastroenterico. In questi interventi specie se considerati "maggiori" e cioè una gastroresezione totale o parziale od una resezione parziale di intestino tenue e/o colon nelle prime giornate e fino a ripresa della canalizzazione non viene consentita la alimentazione fisiologica. Nelle resezioni "basse" dell'intestino (prevalentemente colon) il SNG può essere utilizzato con breve chiusura successiva anche per vicariare la somministrazione orale con tutti gli accorgimenti necessari a non alterare la farmacocinetica connessa alla preparazione farmaceutica che, se a lento rilascio non deve ovviamente essere manipolata prima di introdurla nel sondino stesso. Quando proprio la via orale non è praticabile sarà necessario, se effettivamente un trattamento per quel determinato paziente è necessario e non sospendibile, ricorrere a vie di somministrazione alternative.

Per alcune categorie farmaceutiche, seppure con le debite proporzioni di posologia, legate alla diversa biodisponibilità tra le diverse vie di somministrazione, esistono alternative alla via orale facilmente praticabili. I diuretici ed i nitrati possono essere facilmente somministrati anche per via endovenosa e per i nitrati altra via da considerare è quella cutanea. Diverso è il discorso riguardante i beta bloccanti, per alcuni dei quali (atenololo e metoprololo in particolare, ma anche il betalfalico Labetololo), pur esistendo preparazioni endovenose, la grande diversità di biodisponibilità, ne rende poco praticabile lo shift dalla via orale se non in acuto, in condizioni di urgenza. Analogo discorso può essere fatto per le altre categorie di farmaci vasodilatatori, quali Ace-inibitori, ATII-inibitori, Calcio antagonisti, alfalitici per i quali o non esistono formulazioni endovenose o per le medesime ragioni sovraespresse, le stesse sono impiegabili solamente in situazioni di urgenza ed in acuzie (Urapidil in particolare per le crisi ipertensive in alternativa a nitrati quali il Nitroprussiato di Sodio o la Trinitrina).^{48,49} La digitale che esiste anche in formulazione endovenosa è ormai raramente impiegata anche in cronico e quindi anche nel paziente cardiopatico da sottoporre ad intervento chirurgico per pochi giorni potrà essere ragionevolmente sospesa onde evitare in una situazione di potenziali squilibri idrosalini, i suoi temuti effetti batmotropi positivi.⁵⁰

Per quanto riguarda eventuali trattamenti in grado di ridurre in maniera profilattica il rischio cardiova-

scolare in chirurgia generale si era generato un iniziale entusiasmo verso la fine degli anni '90 in quanto alcuni studi ed alcune metanalisi avevano fatto ragionevolmente ipotizzare capacità che la somministrazione di beta bloccanti nel perioperatorio fosse in grado di ridurre in maniera significativa il rischio cardiovascolare.⁵¹ Successivamente però alcune revisioni critiche dei medesimi dati ed altri studi non hanno confermato tali ipotesi ed anzi hanno ipotizzato che vi fosse invece un risultato negativo.^{52,53} E questo specie nei soggetti di età più avanzata. Oggi l'orientamento è quindi quello di proseguire, se possibile, il trattamento beta bloccante anche nel perioperatorio nei soggetti già in trattamento cronico specie se per uno scompenso cardiaco cronico.⁵³ Mentre il loro uso come profilassi primaria alla luce dei dati più recenti non viene più consigliato, ma potrà essere di volta in volta considerato nei soggetti considerati a maggior rischio cardiovascolare.

Conclusioni

La valutazione del rischio operatorio cardiovascolare in chirurgia generale non dispone ancora ad oggi di strumenti standardizzati utilizzabili su larga scala. Gli unici score di cui disponiamo perchè validati su coorti di pazienti reali sono piuttosto datati e sebbene parzialmente modificati nel tempo non possono essere considerati soddisfacenti. Anche perchè si è profondamente modificata la tipologia della popolazione che oggi riceve indicazione ad un intervento chirurgico. Si tratta di pazienti di età molto più avanzata e frequentemente affetti da plurime patologie croniche. Appare evidente come per questa nuova e predominante tipologia di pazienti un approccio basato sulla valutazione del rischio di un singolo organo od apparato possa presentare dei limiti insormontabili e possa risultare perfino fallace. La figura del medico internista o generalista, come viene definito in altri contesti "esteri" può quindi diventare, anche in questo delicato settore della medicina perioperatoria una figura essenziale per fare sintesi su ogni singolo paziente in relazione alle sue caratteristiche anagrafiche, fisiche, sociali e patologiche. Un medico internista che si dedichi a questa tipologia di pazienti deve pertanto accrescere il suo bagaglio culturale a comprendere indicazioni, modalità e tipo di decorso degli interventi chirurgici di tipo generale più comunemente praticati. Deve attrezzarsi inoltre a conoscere i principali elementi in grado di determinare la quota di rischio di complicanze d'organo ed in particolare di rischio cardiovascolare. Esse infatti, in termini percentuali, costituiscono le complicanze più pericolose sia quoad vitam che quoad valetudinem. La conoscenza di queste problematiche dovrà servire al medico internista che si dedica a questo ambito a coadiuvare l'anestesista e lo specialista chirurgo nell'inquadramento glo-

bale del paziente facendo un giusto calcolo del rapporto rischio/beneficio di quanto proposto, ottimizzando condizioni e timing dell'intervento e gestendo il decorso post operatorio e le problematiche di tipo medico ad esso connesse. Ovviamente, specie per i pazienti affetti da patologie cardiovascolari di maggiore complessità si dovrà avvalere dell'expertise del medico specialista cardiologo con il quale si confronterà per la elaborazione della percentuale di rischio e per la ottimizzazione delle condizioni preoperatorie in relazione anche alle diverse comorbilità che possono essere presenti. E' possibile ed auspicabile che proprio per le problematiche e la evoluzione dei pazienti chirurgici cui accennato sopra, sempre più vengano a diffondersi modelli organizzativi di gestione "medica" dei pazienti chirurgici al di fuori dell'atto chirurgico. Modelli che, definiti a volte di Medicina Perioperatoria o perichirurgica ed a volte di Ortogeriatría paiono essere decisamente più efficaci rispetto al tradizionale modello della consulenza "a chiamata".

Bibliografia

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
2. Nardi R, Borioni D, Berti F, et al. La complessità dei pazienti ricoverati nei reparti ospedalieri di Medicina Interna: di che cosa stiamo parlando? *Quaderni Ital J Med* 2014;2:3-13.
3. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
4. Vercollone LW, Dela-Cruz A, Archibald T, Thompson RE, Rothenberg DM. Anesthesia Considerations for the Hospitalist *Hospital Medicine Clinics* Volume 5, Issue 2, April 2016, Pages 281-302 5/2.
5. Gilioli F, Di Donato C, Ferrari V, Bertesi M, Chesi G. The internist in the surgical setting: results from the Italian FADOI-ER survey *Italian Journal of Medicine* 2013; volume 7:32-38.
6. Pioli G, Giusti A, Barone A. Orthogeriatric care for the elderly with hip fractures: where are we? *Aging Clin Exp Res* 2008;20:113-22.
7. Frondini C, Lunardelli ML. Ortogeriatría: un nuovo modello di assistenza ai pazienti anziani con frattura di femore e comorbilità. *Ital J Med* 2010;4:105-10.
8. Rohatgi N, Loftus P, Grujic O, Cullen M, Hopkins J, Ahuja N. Surgical Comanagement by Hospitalists Improves Patient Outcomes: A Propensity Score Analysis. *Ann Surg.* 2016 Jan 13.
9. Chesi G, Boni F. Ospedali e modelli organizzativi per intensità di cure: il punto di vista dell'internista. *It J Med* 2012;6(1):63-71.
10. Ministero della Salute Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali Programma Nazionale Esiti - PNE

- Edizione 2015 Sintesi Risultati http://www.agenas.it/images/agenas/newsletter/nuova_2015/sintesi_pne_nazionale_2015.pdf
11. DRG 2040/2015 Riorganizzazione della Rete Ospedaliera secondo gli standard previsti dalla legge 135/2012, dal patto per la salute 2014/2016 e dal DM Salute 70/2015 Linee di Indirizzo per la riorganizzazione della rete ospedaliera 25/11/2015 file:///C:/Documents%20and%20Settings/chesig/Documents/Downloads/DGR%202040%202015%20riordino%20ospedaliero.pdf
 12. Regione Emilia Romagna AUSL di Reggio Emilia Presidio Ospedaliero Provinciale Percorso Diagnostico Terapeutico assistenziale Frattura femore prossimale negli over 65 DO-24 revisione n° 4 del 14-8-2015 <https://extranet.ausl.re.it/qualityweb/Documenti-Qualita/DO-24%20-%20PDTA%20F.F.%202015-PRESIDIO-4.pdf>
 13. Fontana MC, Capitelli M, Cioni G. L'internista e la valutazione e gestione del rischio operatorio. The internal medicine specialist and the preoperative risk evaluation and management Italian Journal of Medicine 2008;2(4):4-12.
 14. Arora V, Velanovich V, Alarcon W. Preoperative assessment of cardiac risk and perioperative cardiac management in noncardiac surgery. Int J Surg. 2011;9(1):23-8.
 15. Cohn SL, German E, Giese GE. Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery Hosp Med Clin 5 (2016)160-175.
 16. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. J Gen Intern Med 1986;1:211-9.
 17. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999;100:1043-1049.
 18. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61.
 19. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost 2011;9:2133-42.
 20. Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B. et al. a nome della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico G. It. Cardiol. 2012;vol. 13,528-46.
 21. Flaker GC, Theriot P, Binder LG, Dobesh PP, Cuker A, Doherty JU. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 12;68(2):217-26.
 22. Kocis PT, Liu G, Makenbaeva D, Trocio J, Velott D, Trainer JB, Abdulsattar Y, Molina MI, Leslie DL. Use of Chronic Medications Among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Drugs Real World Outcomes. 2016 May 10;3(2):165-173.
 23. Tarantini G, Nai Fovino L, Tellaroli P, Fabris T, Iliceto S. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis and Noncardiac Surgery. Am J Cardiol. 2016 Feb 1;117(3):486-8.
 24. Calicchio F, Guarracino F, Giannini C, De Caro F, Baldassarri R, De Carlo M, Petronio AS. Balloon aortic valvuloplasty before noncardiac surgery in severe aortic stenosis: a single-center experience. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Feb 15.
 25. Biagioli B, Catena G, Clementi G, Grillone G, Merli M, Ranucci M. a nome del gruppo di studio per l'Anestesia in cardiocirurgia Raccomandazioni per la gestione perioperatoria del paziente cardiopatico da sottoporre a chirurgia non cardiaca LINEE GUIDA SIARTI <http://anestit.unipa.it/siaarti/cardioframe.htm>
 26. Roffi M, Gencer B, Storey RF, Andreotti F, Patrono C. Clinical Perspectives and Pearls from the 2015 ESC NSTEMI-ACS Guidelines. Curr Cardiol Rep. 2016 May;18(5):48.
 27. Mamode N, Docherty G, Lowe GD, Macfarlane PW, Martin W, Pollock JG, Cobbe SM. The role of myocardial perfusion scanning, heart rate variability and D-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001 Dec;22(6):499-508.
 28. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 1989;110:859-66.
 29. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. Am J Cardiol 1996;77:143-148.
 30. Dayer M, Thornhill M. Antibiotic Prophylaxis Guidelines and Infective Endocarditis: Cause for Concern? J Am Coll Cardiol. 2015 May 19;65(19):2077-8.
 31. Jain P, Stevenson T, Sheppard A, Rankin K, Compton SM, Preshing W, Anderson R, Islam S, Mackie AS. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: Knowledge and implementation of American Heart Association Guidelines among dentists and dental hygienists in Alberta, Canada. J Am Dent Assoc. 2015 Oct;146(10):743-50.
 32. Lai HC, Lai HC, Lee WL, Wang KY, Ting CT, Liu TJ. Mitral regurgitation complicates postoperative outcome of noncardiac surgery. Am Heart J. 2007 Apr;153(4):712-7.
 33. Kertai MD, Bountiukos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, Klein J, Roelandt JR, Poldermans D. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. Am J Med. 2004 Jan 1;116(1):8-13.
 34. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandharia BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol. 2010 Apr 15;105(8):1159-63.
 35. Cowie B. The Preoperative Patient With a Systolic Murmur. Anesth Pain Med. 2015 Dec 5;5(6):e32105.
 36. Pislaru SV, Abel MD, Schaff HV, Pellikka PA. Aortic Stenosis and Noncardiac Surgery: Managing the Risk. Curr Probl Cardiol. 2015 Nov;40(11):483-503.
 37. Auerbach AD, Goldman L. Beta-blockers and reduction

- of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002;287:1435-44.
38. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61.
 39. Thoma A. Pathophysiology and management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated refractory hypotension during the perioperative period. *AANA J*. 2013 Apr;81(2):133-40.
 40. Kheterpal S, Khodaparast O, Shanks A, O'Reilly M, Tremper KK. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy combined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Apr;22(2):180-6.
 41. Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Perspectives on the management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Nov;29(6):553-63.
 42. Franchi C, Ardoino I, Rossio R, Nobili A, Biganzoli EM, Marengoni A, Marcucci M, Pasina L, Tettamanti M, Corrao S, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Prevalence and Risk Factors Associated with Use of QT-Prolonging Drugs in Hospitalized Older People. *Drugs Aging*. 2016 Jan;33(1):53-61.
 43. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 5;67(13):1639-50.
 44. Cheung CC, Martyn A, Campbell N, Frost S, Gilbert K, Michota F, Seal D, Ghali W, Khan NA. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am J Med*. 2015 May;128(5):532-8.
 45. McKeown JL. Pain Management Issues for the Geriatric Surgical Patient. *Anesthesiol Clin*. 2015 Sep;33(3):563-76.
 46. Suan C, Pozo GY. Post-operative hyponatraemic encephalopathy: a successful outcome despite hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Feb;58(2):254-7.
 47. Soroker D, Ezri T, Lurie S, Feld S, Savir I. Symptomatic hyponatraemia due to inappropriate antidiuretic hormone secretion following minor surgery. *Can J Anaesth*. 1991 Mar;38(2):225-6.
 48. Link A, Selejan S, Walenta K, Reil JC, Böhm M. [Treatment of peri- and postoperative hypertensive emergencies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Apr;134(14):701-7.
 49. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *Adv Ther*. 2010 Jul;27(7):426-43.
 50. Chaudhry GM, Haffajee CI. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. *Crit Care Med*. 2000 Oct;28(10 Suppl):N158-64.
 51. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1789-1794.
 52. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, Sanders RD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Andersson C. β -Blocker-Associated Risks in Patients With Uncomplicated Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA Intern Med*. 2015 Dec;175(12):1923-31.
 53. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, Fleisher LA; ACC/AHA Task Force Members. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 9;130(24):2246-64.

Il paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Marco Candela

Dipartimento di Medicina Area Vasta 2 ASUR Marche, Italia

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia caratterizzata da un'ostruzione al flusso aereo solo parzialmente reversibile, con significativi effetti sistemici extrapolmonari.¹ La corretta gestione perioperatoria di un paziente affetto da BPCO non può quindi prescindere dal considerare attentamente questa complessità intrinseca alla patologia ed in particolare la possibile insorgenza di due principali complicanze quali quelle respiratorie e cardiocircolatorie sia per la frequente coesistenza nel paziente stesso sia per le talora inevitabili ripercussioni sia in respiro spontaneo che durante supporto ventilatorio.

Nella valutazione finale del rischio preoperatorio gli strumenti diagnostici e di follow up dovranno considerare tre ordini di fattori: la situazione presente di rischio legata alla patologia di base, il distress legato all'atto operatorio e, non ultimo, quello conseguente all'anestesia.

Nella popolazione generale molto spesso si osserva la comparsa di complicanze polmonari postoperatorie in pazienti sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale con una frequenza in netto incremento da semplici interventi d'elezione a procedure di chirurgia maggiore e/o in regime d'urgenza.² In questo ambito le principali espressioni cliniche legate alle complicanze polmonari postoperatorie si manifestano in forma di accumulo di secrezioni tracheobronchiali, atelettasie, polmoniti, versamenti pleurici, pneumotorace, ipossiemia ed insufficienza respiratoria acuta con una incidenza globale del 5-10% nella popolazione chirurgica generale sino al 22% nei pazienti ad alto rischio.

Nei pazienti affetti da BPCO il rischio di complicanze polmonari postoperatorie è risultato presentare, in casistiche ad onor del vero non più recentissime, una incidenza significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale,³ premettendo sin da subito la disponibilità di limitati dati sulla correlazione con la gravità della malattia e quindi sottolineando l'assoluta importanza di considerare attualmente tutti i pazienti a potenziale rischio indipendentemente dall'appartenenza a specifici stadi. In generale fattori favorevoli lo sviluppo di complicanze polmonari postoperatorie nel paziente BPCO possono essere l'età avanzata, una abitudine tabagica in corso, un six minute walking test ridotto, una recrudescenza dell'inflammatione bronchiale legata all'impiego di strumentazioni endo-respiratorie, la possibile colonizzazione batterica preesistente all'intervento, lo stato di immunodeficit secondario all'atto chirurgico, la coesistenza di sleep apnea syndrome o di ipertensione arteriosa polmonare, ed infine il contingente surplus lavorativo dei muscoli respiratori. In corso di BPCO un'accurata check list preoperatoria può permettere in molti casi l'identificazione del paziente a rischio e l'adozione di strategie in grado di ridurre l'incidenza e la severità delle complicanze postoperatorie, ribadendo comunque l'imprevedibilità dell'estensione delle indagini a quei fattori extrapolmonari in grado di aumentare consistentemente la morbilità respiratoria.⁴

Cause anestesiolgiche di rischio

Nella popolazione generale l'anestesia può determinare ipossiemia sia intra che postoperatoria mediante tre principali meccanismi:

- una riduzione della capacità funzionale residua (FRC) di circa 1.5 L legata sia alla procedura stessa (0,5 L) sia al passaggio da ortostatismo a clinostatismo (fino a 1 L), in tal caso in parte dovuta alla diminuzione del diametro toracico in parte alla dislocazione diaframmatica nel torace per scivolamento degli organi addominali;⁵
- la formazione di atelettasie legata alla stessa riduzione della FRC ed all'inspirazione di ossigeno puro secondo meccanismi di riassorbimento sia durante respiro spontaneo che dopo rilassamento muscolare

Corrispondente: Marco Candela, Direttore Dipartimento di Medicina Area Vasta 2 ASUR Marche, Italia.
E-mail: marco.candela@sanita.marche.it

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

©Copyright M. Candela, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):20-26

farmacologico.⁶ Inoltre durante l'anestesia circa il 15-20% del polmone è collassato nelle aree vicino al diaframma ancora prima che inizi l'atto chirurgico.⁷ Infine le atelettasie, oltre a causare ipossiemia, sono spesso responsabili di polmonite postoperatoria nel 2-19% di pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore;⁸

- il dolore postoperatorio in quanto motivo di riduzione dei volumi polmonari e della performance respiratoria del paziente nell'immediato periodo post-intervento. In questi casi quali strategie antalgiche postoperatorie sono preferibili tecniche loco-regionali, come l'analgia epidurale, rispetto alla somministrazione di analgesici endovenosi, soprattutto nei pazienti con anamnesi positiva per patologie respiratorie.⁸

Il paziente con BPCO in particolare, oltre a sviluppare questi fenomeni respiratori responsabili di marcata compromissione del rapporto PaO₂/FiO₂ e incremento della PaCO₂, manifesta spesso instabilità emodinamica come frequente problematica intraoperatoria favorita da una possibile comorbilità cardiovascolare. Si assiste infatti rispettivamente ad una aumentata pressione positiva di fine espirazione (PEEP) legata ad un fenomeno di air trapping e ad un diminuito ritorno venoso al cuore destro,⁹ nonché ad un aumento delle resistenze polmonari per incremento delle pressioni intratoraciche con ulteriore postcarico ventricolare destro. Per contrastare l'air trapping è da considerare cogente minimizzare la broncoostruzione sia mediante approccio farmacologico del broncospasmo, sia mediante profilassi ventilatoria non invasiva dell'insufficienza respiratoria postestubazione.¹⁰ Infatti il paziente BPCO può presentare più frequentemente episodi di broncospasmo a seguito della introduzione di laringoscopia o di intubazione, necessità di intubazioni prolungate o di successive intubazioni dopo rimozione, nonché una maggiore sensibilità ad anestetici bloccanti neuromuscolari long acting piuttosto che intermediate-short acting. L'anestesia generale trova conseguentemente razionale indicazione nel paziente BPCO soltanto in caso di dispnea severa, ansietà, intolleranza al clinostatismo e tosse incoercibile, mentre sono usualmente preferibili procedure di anestesia neurassiale risultate ridurre l'insorgenza di complicanze postoperatorie e di garantire un miglior controllo del dolore postoperatorio.

Cause chirurgiche di rischio

Chirurgia addominale

In termini di prevalenza di complicanze polmonari postoperatorie occorre subito sottolineare la profonda differenza presente tra la chirurgia addominale superiore (20-40% dei casi) e la chirurgia del basso ad-

dome (2-5%). Alla base di tale riscontro il ruolo della eventuale disfunzione diaframmatica postchirurgica nella alterata funzionalità dei muscoli respiratori con conseguente riduzione della FRC e comparsa di atelettasie nelle aree polmonari basali. Circa le cause della disfunzione diaframmatica da considerare in primis una alterazione del nervo frenico dovuta sia ad un danno intraoperatorio diretto sia, più sostenibilmente anche in termini di prevalenza, ad un meccanismo riflesso inibitorio indotto dalla manipolazione degli organi addominali superiori.¹¹ Altri meccanismi riguardano il sito dell'incisione chirurgica, con maggiori rischi nel caso del sezionamento dei muscoli addominali rispetto ad una incisione lungo il decorso dei fasci muscolari, ed il dolore addominale postoperatorio. Nella chirurgia dell'addome superiore questa alterata funzionalità diaframmatica può mantenersi nelle successive 48 ore dopo l'intervento chirurgico, oppure persistere per una settimana con successivo recupero della normale funzione.¹²

Da considerare inoltre anche il differente impatto della metodica chirurgica utilizzata. L'approccio mini-invasivo laparoscopico sembra infatti determinare una minore disfunzione muscolare rispetto alla chirurgia addominale tradizionale, confermando l'importanza del riflesso inibitorio causato dal trauma chirurgico,¹³ con una minore incidenza di complicanze in particolare di tipo atelettasico. Con questo approccio tuttavia una certa attenzione deve essere riservata nel paziente BPCO in ordine alla somministrazione di CO₂ impiegata nella induzione del necessario pneumoperitoneo intraoperatorio, quale possibile incremento dell'ipercapnia e della pressione intraddominale con conseguente disfunzione diaframmatica.

Circa i marcatori di rischio di complicanze polmonari nel caso di chirurgia addominale o, ancor meglio, indici funzionali al di sotto dei quali controindicare l'intervento chirurgico, la letteratura in merito non presenta dati di sicura affidabilità. In un'analisi retrospettiva su oltre 2000 pazienti sottoposti a intervento sull'addome superiore, la modalità più significativa di calcolo del rischio è derivata dall'impiego di quattro variabili quali riscontro di rumori patologici all'esame obiettivo, alterazioni alla radiografia del torace, punteggio del rischio cardiaco secondo Goldman Cardiac Risk index ed infine punteggio delle comorbilità secondo Charlson Comorbidity index.¹⁴ Gli indici funzionali respiratori non sono risultati in alcuni studi correlare con la presenza di complicanze postoperatorie, altre evidenze ipotizzano invece il riscontro di Forced expiratory volume in the 1st second (FEV1) inferiore al 60% del valore predetto e di ipossiemia quali indici prognostici sfavorevoli.¹⁵ Indipendentemente da ogni valutazione è al momento di sicuro buon senso considerare la presenza di grave deficit funzionale associato o meno ad altri fattori di rischio

quale indicazione ad approcci mininvasivi in grado di maggiormente preservare la funzione respiratoria.

Circa il routinario impiego del sondino nasogastrico, la correlata maggiore incidenza di complicanze postoperatorie quali polmoniti ed atelettasie dovrebbe limitarne l'uso soltanto in caso di reale distensione addominale e sintomi correlati.

Chirurgia toracica

In generale subito dopo un intervento di toracotomia si osserva una immediata riduzione del FEV1 e della capacità vitale (CV) proporzionale all'entità di tessuto polmonare rimosso, al dolore toracico e alla formazione di atelettasie.¹⁶ La modificazione della funzione respiratoria post-toracotomia riconosce tuttavia anche altri meccanismi in particolare legati alla disfunzione neuromuscolare secondaria nonché alla variazione della meccanica respiratoria con aumento delle resistenze non elastiche.¹⁷ È stato infine dimostrato come gli interventi di resezione polmonare determinino una riduzione delle massime pressioni inspiratoria ed espiratoria ed un reclutamento dei muscoli intercostali^{18,19} ad indicare anche una componente disfunzionale diaframmatica evocabile in particolare durante inspirazione massimale, comunque di minore entità rispetto alla chirurgia dell'addome superiore. Anche nel distretto toracico approcci mininvasivi quali minitoracotomia e in particolare videotoracosopia si associano ad una minore compromissione della funzione respiratoria con un migliore mantenimento dei volumi polmonari.²⁰

Nella chirurgia di resezione polmonare, la valutazione funzionale respiratoria è essenziale per identificare i pazienti a elevato rischio di complicanze postoperatorie e/o non eligibili all'intervento chirurgico. Attualmente sono utilizzati come indicatori prognostici il FEV1 pre- e postoperatorio e la capacità di diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio (DLCO) per la evidenza di una correlazione inversa con la mortalità e le complicanze polmonari postoperatorie.^{21,22} I criteri di eligibilità all'intervento di resezione si riferiscono in particolare ad un FEV1 >80% e ad una DLCO >80% entrambi mantenibili anche in fase postoperatoria >40%, questi ultimi calcolabili in base al principio che ogni segmento polmonare resecato può determinare una riduzione funzionale pari a circa il 5,26%.²³ Nei pazienti con stima della funzione respiratoria postoperatoria <40%, confermata con metodica scintigrafica quantitativa perfusionale, è assolutamente necessaria la valutazione del test da sforzo cardiopolmonare in grado di determinare i livelli di massima captazione dell'ossigeno ($V'O_2$ max) durante esercizio, parametro che qualora inferiore a 15 mL/kg/min controindica l'intervento di resezione polmonare.

Gli interventi di sternotomia in ambito cardiochi-

urgico presentano generalmente una minore influenza sulla funzione respiratoria e sull'attività muscolare rispetto alla toracotomia laterale. Una maggiore riduzione del FEV1 e della FRC, spesso in associazione alla comparsa di versamenti pleurici, sembra invece presentarsi quando l'innesto viene eseguito con l'arteria mammaria rispetto alla vena safena.¹⁷ In cardiocirurgia la disfunzione diaframmatica può essere legata ad un'alterazione del nervo frenico potenzialmente ascrivibile al danno da perfrigerazione causato dall'uso topico di ghiaccio tritato o dall'irrigazione dello spazio pericardico con soluzioni fredde, alla lesione diretta del nervo, alla ipoperfusione del nervo di sinistra, solitamente più esposto, secondaria a dissezione dell'arteria mammaria omolaterale. Solo nel più che raro caso di interessamento bilaterale (2%) può rendersi necessario un supporto ventilatorio della conseguente insufficienza respiratoria.

Circa la terapia chirurgica per la BPCO, gli interventi che possono migliorare dati spirometrici, volumi polmonari, capacità di esercizio, dispnea, qualità di vita e possibilmente sopravvivenza in pazienti altamente selezionati sono la bullectomia, la riduzione volumetrica chirurgica, la riduzione volumetrica endoscopica ed il trapianto polmonare, procedure tuttavia effettuabili in pazienti molto selezionati e con rischi ulteriormente aumentati di complicanze postoperatorie in caso di età avanzata, comorbidità, patologia broncoostruttiva di grado severo o di interessamento polmonare diffuso.

Infine anche l'esofagectomia può associarsi ad un rischio estremamente alto di complicanze polmonari. Uno studio multicentrico prospettico di pazienti candidati a resezione chirurgica dell'esofago ha riportato un'incidenza di polmoniti del 21% e di insufficienza respiratoria del 16%. Fattori di rischio pre-operatori in particolare sono risultati età avanzata, dispnea, presenza di diabete mellito e BPCO appunto, livelli di fosfatasi alcalina >125 U/L, ipoalbuminemia, elevati punteggi di complessità e ridotto stato funzionale. I fattori di rischio intra-operatori comprendono la necessità di trasfusione di sangue e la maggior durata dell'intervento.²⁴

Nella gran parte dei pazienti BPCO l'anestesia epidurale toracica risulta determinare minori rischi di complicanze postoperatorie rispetto all'anestesia generale.

Valutazione del rischio operatorio nel paziente affetto da BPCO

Nel paziente con BPCO la valutazione preoperatoria ha il compito di stabilire quale è il rischio di complicanze polmonari postoperatorie e pertanto se il paziente può tollerare l'intervento chirurgico proposto, identificando il rispettivo ruolo di eventuali fattori correlati alla tecnica chirurgica, alla procedura anestesio-logica e/o alle caratteristiche del paziente.^{25,26}

In generale gli indicatori di complicanze polmonari perioperatorie tanto in chirurgia toracica che addominale sono rappresentati da anomalie nei test spirometrici (FEV1, FVC, FEV1/FVC, FRC, Capacità Inspiratoria CI), nei livelli di DLCO e nei parametri emogasanalitici (PaCO₂ soprattutto, PaO₂, pH prima e dopo l'intervento), comunque da inquadrare sempre nell'ambito di una strategia di valutazione estesa alla complessità della patologia in termini di componenti extrapolmonari.

In generale un FEV1 minore di 2l indica un rischio incrementato di complicanze, una PaCO₂ >45 mmHg può rivestire un medesimo significato, l'elettrocardiogramma può rilevare una onda P polmonare alta in DII-DIII con ipertrofia ventricolare destra e blocco di branca destra nell'ambito di una condizione di ipertensione polmonare, la Radiografia del torace può documentare una iperinflazione con emidiaframmi piatti e bolle/aree di consolidamento, infine la Tomografia Computerizzata toracica con valutazione del rapporto ventilazione/perfusione può affidabilmente predire la funzionalità polmonare residua dopo resezione polmonare.

In una possibile check list di valutazione del rischio perioperatorio del paziente con BPCO è necessario considerare significativi i seguenti fattori:

- 1) Condizioni cliniche compromesse (in particolare presenza di malnutrizione e/o disidratazione).
- 2) Età >65 anni (maggiore prevalenza di coesistenti malattie non polmonari ed effetto aging sul sistema respiratorio).
- 3) Fumo di sigaretta (maggiore rischio di atelettasia, ipossiemia e broncospasma anche in assenza di sintomi preoperatori) o non astensione dal fumo per almeno 6-8 settimane prima dell'intervento.
- 4) Obesità (minore volume espiratorio di riserva ed aumentato rischio di tromboembolismo venoso)
- 5) Storia di insufficienza respiratoria cronica in O₂ terapia.
- 6) Ipertensione polmonare/cuore polmonare cronico.
- 7) Scompenso cardiaco.
- 8) Cardiopatia ischemica.
- 9) Dispnea durante le normali attività (Medical Research Council Score o COPD Assessment Test).
- 10) Presenza di secrezioni bronchiali abbondanti e/o difficilmente mobilizzabili.
- 11) Segni di fatica respiratoria (uso muscoli respiratori

accessori, tachi- o bradipnea, incoordinazione toracoaddominale, ecc.).

- 12) Tipologia e durata intervento (chirurgia addominale sovraombelicale e chirurgia toracica superiore a 3 h).
- 13) Tipo di anestesia (generale vs spinale e epidurale).
- 14) Necessità di intervenire in urgenza.
- 15) Sindrome da apnea notturna in terapia con pressione positiva continua.
- 16) Dipendenza funzionale da altri nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

In presenza di queste condizioni di alto rischio, ovviamente qualora modificabili, l'intervento dovrebbe essere possibilmente rinviato in attesa che ogni paziente BPCO raggiunga livelli ottimali di stabilizzazione clinica, preparazione all'intervento chirurgico, trattamento farmacologico della broncoostruzione, antibiotico terapia quando utile, profilassi vaccinale, stato nutrizionale, fisiochinesiterapia e, se necessario, supporto ventilatorio. Sulla scorta dei dati funzionali, emogasanalitici e di imaging è possibile adottare un grading di severità del paziente BPCO e conseguentemente del rischio preoperatorio (Tabella 1).

In considerazione della complessità del paziente BPCO, in primis connaturata alle comorbilità di tipo cardiovascolare, si rende ovviamente necessario in ogni singolo caso anche una valutazione del rischio cardiovascolare.

La preparazione all'intervento chirurgico del paziente BPCO

Oltre alla identificazione dei pazienti affetti da BPCO a rischio per complicanze postoperatorie, la valutazione preoperatoria ha un ulteriore fondamentale scopo di riassumere quali adempimenti adottare in una ottica di preparazione ottimale al trattamento chirurgico.

In primis da considerare il "trasversale" ruolo negativo del fumo non solo sulle vie respiratorie ma anche sul sistema cardiovascolare, sulla guarigione delle ferite, sul metabolismo dei farmaci e sull'assetto coagulativo.^{27,28} L'aumentata saturazione dei siti di legame per l'ossigeno dell'emoglobina ad opera di aumentati livelli di monossido di carbonio (CO) nel sangue dei pazienti fumatori determina minore dispo-

Tabella 1. Grading di severità del paziente con BPCO.

	CPT	FEV1/CV	Dlco	PaO ₂	PaCO ₂	ECG	RX
BPCO di grado medio	80-99%	65-79%	65-79%	60-79 mmHg	normale	normale	iperinflazione media
BPCO di grado moderato	100-119	50-69	45-69	45-59	40-44	normale	iperinflazione moderata
BPCO di grado severo	>120	<50	<50	<45	>45	ipertensione polmonare	iperinflazione severa

nibilità di ossigeno ai tessuti per i processi metabolici cellulari. La stessa nicotina causa un aumento della pressione arteriosa sistemica e della frequenza cardiaca con ridotta perfusione periferica ed ipossiemia tissutale, specie in condizione di incremento delle richieste metaboliche. L'astensione tabagica migliora inoltre la clearance mucociliare, l'iperreattività bronchiale e l'eccessiva produzione di muco entro 2-4 settimane.²⁷ Un intervento di cessazione del fumo può inoltre in alcuni casi essere efficace anche in relativa prossimità all'atto chirurgico, ad esempio nei due giorni precedenti, in quanto CO e nicotina presentano una breve emivita. In questo ambito in chirurgia generale la sospensione del fumo nelle antecedenti 3-4 settimane è risultata determinare una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie dal 41% al 21%, mentre la medesima efficacia non è stata confermata in pazienti sottoposti a intervento di resezione colon-rettale con cessazione del fumo a 1-3 settimane dall'intervento. Consensualmente il rischio di atelettasie e polmoniti successive all'intervento sembra significativamente ridursi in analisi retrospettive che prevedevano la sospensione del fumo almeno 8 settimane prima dell'intervento chirurgico.

Circa le atelettasie inoltre è possibile attuarne una strategia di prevenzione basata su interventi riabilitativi orientati all'incremento dei volumi polmonari mediante esercizi di respiro profondo con drenaggio posturale delle secrezioni ed eventuale ricorso alla pressione positiva costante delle vie aeree. In particolare gli esercizi di respirazione profonda nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia dell'addome superiore sono risultati ridurre le complicanze postoperatorie e la formazione di atelettasie dopo intervento di by-pass aortocoronarico.²⁹ Nel paziente BPCO, accanto ad iniziare il trattamento fisioterapico alcuni giorni prima dell'intervento, esercizi di respiro profondo e di spirometria incentivante, allenamento dei muscoli espiratori e tecniche di potenziamento della muscolatura addominale possono consentire un miglioramento dell'efficienza della tosse, mentre un programma orientato ai muscoli inspiratori mediante metodiche di respirazione contro resistenze inspiratorie deve essere quanto prima ripreso nel postoperatorio allo scopo di ridurre la necessità di ventilazione meccanica ed appunto le possibili complicanze polmonari.

Riguardo alla ottimizzazione della terapia broncodilatatrice il trattamento inalatorio non sembra profondamente differire da quello appropriato al di fuori del contesto preoperatorio e si basa sull'utilizzo di anti-muscarinici in pressochè tutti i pazienti, associando beta-agonisti ed eventualmente steroidi. La terapia antibiotica può configurarsi solo in presenza di una modificazione delle caratteristiche dell'espettorato che suggerisca un'infezione batterica in corso. Le più re-

centi evidenze in letteratura in pazienti con BPCO supportano in merito una minore incidenza di complicanze cardiopolmonari dopo interventi di resezione polmonare per neoplasia a seguito dell'impiego perioperatorio di tiotropio,³⁰ una minore efficacia della stessa molecola in corso di chirurgia addominale per tumore gastrico,³¹ l'ininfluenza degli steroidi inalatori in fase perioperatoria circa lo sviluppo di complicanze respiratorie in corso di resezioni polmonari per neoplasia,³² infine l'affidabilità di mantenere la terapia con beta bloccanti in questi stessi pazienti senza aggiuntivi rischi di riacutizzazione di malattia.³³ Nei pazienti con BPCO in trattamento cronico con steroidi sistemici, purtroppo ancora osservabili nella quotidiana pratica clinica, e dunque a rischio di una soppressione adreno-ipofisaria è necessaria la somministrazione immediatamente prima dell'anestesia di una "dose stress" empirica di idrocortisone (ad esempio 25 mg per uno stress minore, 50-75 mg per uno stress moderato e 150 mg per 1-3 gg. per uno stress elevato).

In sintesi pertanto la preparazione all'intervento del paziente BPCO quale prevenzione di complicanze polmonari postoperatorie rende opportuno:

- sospendere il fumo di sigaretta 4-8 settimane prima dell'intervento;
- ottimizzare il trattamento broncodilatatore;
- avviare un programma di riabilitazione respiratoria con tecniche di espansione polmonare e di potenziamento della muscolatura inspiratoria ed espiratoria.

Monitoraggio postoperatorio

In generale nel paziente BPCO la chirurgia minore di breve durata, in elezione, in compenso clinico e con risultati soddisfacenti emersi alla valutazione preoperatoria può consentire di procedere ad estubazione ed invio in reparto con monitoraggio della saturazione O₂.

Un monitoraggio postoperatorio intensivo può invece essere richiesto nel caso di:

- chirurgia maggiore di durata >3 ore (toracica, vascolare maggiore, addominale sovra-ombelicale in presenza dei fattori di rischio maggiori);
- chirurgia minore potenzialmente in grado di indurre un'instabilità emodinamica in un soggetto con fattori di rischio maggiori;
- chirurgia d'urgenza in paziente non compiutamente valutato, non preparato, o in presenza di fattori di rischio maggiori e/o con scadente EGA pre-operatoria;
- ogni paziente con importante diminuzione della riserva funzionale ventilatoria;
- laparoscopia di lunga durata ed in pazienti ad alto rischio ischemico.

Nell'immediato periodo postoperatorio sintomi o segni di distress respiratorio devono comunque costituire sin dall'esordio una indicazione ad una tempestiva ventilazione meccanica non invasiva.

Conclusioni

- Pur non essendo la BPCO una controindicazione assoluta a qualsiasi trattamento chirurgico, esiste in questi pazienti un rischio aumentato 2.7-4.7 volte di sviluppare complicanze polmonari postoperatorie.
- Nel paziente BPCO la problematica delle complicanze postoperatorie assume quindi una prioritaria importanza in quanto frequente cause di morbilità e mortalità e di prolungata degenza ospedaliera.
- È pertanto cruciale identificare i pazienti maggiormente a rischio di sviluppare queste complicanze e limitare i fattori di rischio modificabili prima dell'intervento, considerando anche il possibile contributo di specifiche comorbidità.
- Anamnesi ed obiettività clinica rappresentano pietre miliari in questo percorso in termini di valutazione di dispnea, tosse, capacità di esercizio e di riscontro di rumori patologici polmonari.
- Parametri funzionali e di imaging possono fornire importanti informazioni preliminari circa lo sviluppo di complicanze polmonari perioperatorie tanto in chirurgia toracica che addominale.
- Strategie di preparazione pre-operatoria quali abolizione del fumo nelle settimane precedenti, ottimizzazione del trattamento broncodilatatore ed analgesico, riabilitazione respiratoria estese al postoperatorio possono svolgere un ruolo fondamentale di prevenzione.
- Ogni intervento chirurgico in elezione deve essere rinviato in caso di riacutizzazione di malattia o patologia infettiva polmonare sino ad avvenuta risoluzione, di valutazione incompleta del rischio di complicanze postoperatorie, o di preparazione preliminare non ottimale.
- Il trattamento farmacologico della fase stabile deve essere continuato nel periodo perioperatorio anche relativamente alla dose del mattino dell'intervento con sollecita riassunzione nel postoperatorio.
- L'insorgenza di complicanze polmonari postoperatorie si riduce quanto maggiore è la distanza del sito chirurgico dal diaframma, minori sono l'aggressività dell'approccio e la durata dell'anestesia.
- L'anestesia epidurale o spinale comporta un rischio minore rispetto alla anestesia generale, in quanto causa quest'ultima di broncospasmo, depressione respiratoria, inefficacia della tosse, iperinflazione polmonare e formazione di atelettasie.
- Nel postoperatorio la mobilitazione precoce, la respirazione profonda, la accurata analgesia e, quando necessario sin dall'immediato post-intervento, la ventilazione meccanica non invasiva costituiscono i principali presidi di prevenzione delle complicanze polmonari nel paziente BPCO.

Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al., Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
2. McAlister FA, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):514-7.
3. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR, Hilsenbeck S. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest* 1993;104(5):1445-51.
4. Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991;38(3):384-400.
5. Putensen C, von Spiegel T, Hering R, Stuber F, Zinslerling J. Effect of different ventilatory support modalities on the ventilation to perfusion distributions. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:119-22.
6. Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73(4):422-6.
7. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36(6):546-53.
8. Ferreyra G, Long Y, Ranieri VM. Respiratory complications after major surgery. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(4):342-8.
9. Huemer G, Kolev N, Kurz A, Zimpfer M. Influence of positive end expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by Doppler two-dimensional echocardiography. *Chest* 1994;106(1):67-73.
10. Edrich T, Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(1):18-24.
11. Ford GT, Rosenthal TW, Clergue F, Whitelaw WA. Respiratory physiology in upper abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993;14(2):237-52.
12. Sifakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax* 1999;54(5):458-65.
13. Hasukic S, Mesic D, Dizdarevic E, Keser D, Hadzisehimovic S, Bazardzanovic M. Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16(1):163-5.
14. Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, Page CP. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. *Chest* 1996;110(3):744-50.
15. Fuso L, Cisternino L, Di Napoli A, Di Cosmo V, Tramaglino LM, Basso S, et al. Role of spirometric and arterial gas data in predicting pulmonary complications after abdominal surgery. *Respir Med* 2000;94(12):1171-6.
16. Weissman C. Pulmonary function after cardiac and thoracic surgery. *Anesth Analg* 1999;88(6):1272-9.
17. Karlson KE, Seltzer B, Lee S, Gliedman ML. Influence of thoracotomy on pulmonary mechanics: association of increased work of breathing during anesthesia and post-

- operative pulmonary complications. *Ann Surg* 1965;162(6):973-80.
18. Maeda H, Nakahara K, Ohno K, Kido T, Ikeda M, Kawashima Y. Diaphragm function after pulmonary resection. Relationship to postoperative respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(3):678-81.
 19. Nomori H, Horio H, Fuyuno G, Kobayashi R, Yashima H. Respiratory muscle strength after lung resection with special reference to age and procedures of thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10(5):352-8.
 20. Tschernko EM, Hofer S, Bieglmayer C, Wisser W, Haider W. Early postoperative stress: video-assisted wedge resection/lobectomy vs conventional axillary thoracotomy. *Chest* 1996;109(6):1636-42.
 21. Miller Jr JI. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(2):347-51.
 22. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000;118(5):1263-70.
 23. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1975;57:39-45.
 24. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, et al. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg* 2003;75:217-222.
 25. Powell CA, Caplan CE. Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. *Clin Chest Med* 2001;22(4):703-14.
 26. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al., Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144(8):575-80.
 27. Licker M, Schweizer A, Ellenberger C, Tschopp JM, Diaper J, Clergue F. Perioperative medical management of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(4):493-515.
 28. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009;102(3):297-306.
 29. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Friberg O, Hedestierna G, Tenling A. Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005;128(5):3482-8.
 30. Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Nakagiri T et al. Inhaled tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery. *Surg Today* 2014;44:285-290.
 31. Fushida S, Oyama K, Kaji M, Hirono Y, Kinoshita J, Tsukada T et al. A randomized multicenter Phase II study of perioperative tiotropium intervention in gastric cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10:2177-2183.
 32. Yamanashi K, Marumo S, Shoji T, Fukui T, Sumitomo R, Otake Y et al. The relationship between perioperative administration of inhaled corticosteroid and postoperative respiratory complications after pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:652-659.
 33. Kamath A, Stover DE, Hemdan A, Belinskaya I, Steingart M, Taur Y, Feinstein MB Effect of Perioperative β -Blockers on Pulmonary Complications among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Lung Resection Surgery. *Lung Cancer Int* 2015;2015:204826.

Il paziente diabetico

Laura Morbidoni

UOC di Medicina Interna, Ospedale Principe di Piemonte, Senigallia (AN), Italia

Introduzione

L'incidenza del diabete è in continuo incremento e con essa anche il numero dei diabetici ospedalizzati e candidati ad interventi chirurgici.

Il *National Inpatients Audit* inglese riporta una prevalenza del diabete pari al 15% nei pazienti ricoverati, documentando un numero più elevato di errori medici e una maggior durata della degenza.^{1,2}

Inoltre circa 1/5 dei pazienti chirurgici è diabetico e un diabetico ha una probabilità del 50% di essere sottoposto a intervento chirurgico nel corso della sua vita.³

A differenza della gestione domiciliare, per la quale sono disponibili numerose evidenze scientifiche di grado elevato, il trattamento intraospedaliero è caratterizzato da numerose aree grigie; in particolare la valutazione e la terapia del paziente diabetico che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico appare poco studiata.

I pazienti diabetici hanno un rischio aumentato di mortalità legata all'intervento chirurgico e alle sue complicanze ma anche di morbidità, responsabile di prolungamento della degenza.

Recenti dati provenienti da casistiche americane hanno documentato un incremento della mortalità del 50% rispetto ai pazienti non diabetici; inoltre è segnalato un aumento di 2.4 volte delle infezioni respiratorie nel post-operatorio, una raddoppiata incidenza di infezioni della ferita chirurgica, di infarto miocardico e di insufficienza renale e un incremento di tre volte dell'incidenza di infezioni urinarie.³

I pazienti con riscontro di iperglicemia preoperatoria che non sono a conoscenza di essere diabetici

presentano, rispetto ai pazienti non diabetici, un rischio di morte perioperatorio fino a 12 volte superiore, che può arrivare a 40 volte se l'iperglicemia persiste dopo l'intervento.³

L'aumentata mortalità è stata messa in relazione con più cause: ipo/iperglicemia, complicanze micro e macrovascolari, interazioni tra farmaci, errori di terapia (soprattutto nello *swicht* dalla insulina endovena alla terapia domiciliare), infezioni perioperatorie, sottostima del maggior bisogno di cure che caratterizza il paziente diabetico, fallimento nell'identificare la persona da operare come diabetico, mancanza di linee guida-percorsi diagnostico-terapeutici dedicati, scarsa competenza dello staff nella gestione del diabete.⁴⁻¹⁷

Uno dei problemi più rilevanti è dovuto alla necessità di mantenere a digiuno il paziente per un tempo la cui durata dipende dal tipo dell'intervento, con il conseguente rischio di determinare ipoglicemia. L'intervento, d'altro canto, tende spesso a determinare direttamente uno stress metabolico con conseguente innesco di uno stato ipercatabolico, inibizione della secrezione di insulina, incremento dell'insulino-resistenza e peggioramento della iperglicemia.¹⁸ Il bilancio poco prevedibile di fattori ipo- ed iper-glicemizzanti determina una instabilità dei valori di glicemia che richiedono pertanto uno stretto monitoraggio.

D'altra parte ci sono dati che mostrano come gli esiti dei pazienti diabetici non siano differenti dai pazienti senza diabete se la diagnosi è nota prima dell'intervento e se i valori di glicemia sono mantenuti a target; la ragione di ciò non è nota ma potrebbe essere legata ad una aumentata vigilanza sul paziente e sui valori di glicemia.¹⁹

Scopo del presente capitolo è dunque quello di illustrare gli strumenti per valutare in quali condizioni il rischio operatorio del paziente affetto da diabete è aumentato e di come ridurlo fino a renderlo simile al paziente non diabetico.

Complicanze e fattori di rischio nel paziente diabetico

Prima di un intervento chirurgico su un paziente diabetico è fondamentale tenere a mente tutte le complicanze peri e post-operatorie possibili ed i fattori che

Corrispondente: Laura Morbidoni, UOC di Medicina Interna, Ospedale Principe di Piemonte, Senigallia (AN), Italia.
E-mail: lauramorbidoni@alice.it

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

©Copyright L. Morbidoni, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):27-34

aumentano il rischio di svilupparle (Tabella 1) e sulla base di ciò effettuare la stima del rischio e pianificare gli interventi preventivi appropriati.

Valutazione dei rischi

Diverso è il *timing* in cui valutare i fattori di rischio elencati in precedenza; alcuni devono essere controllati durante la visita ambulatoriale eseguita per stabilire l' idoneità all'intervento, altri al momento del ricovero ma prima dell'intervento, altri ancora nel post-operatorio.^{20,21}

Valutazione del rischio prima del ricovero

Prima del ricovero è in genere prevista una visita ambulatoriale, che a seconda dell'organizzazione locale, viene gestita in maniera multidisciplinare o in autonomia dal chirurgo o dall'anestesista che, sulla base della specificità del singolo paziente, si serve dei consulenti specialisti, in alcuni casi seguendo dei percorsi diagnostico-terapeutici codificati, che sono sempre auspicabili.

Nel corso di questa valutazione devono essere prese in considerazione il compenso del diabete, il rischio di eventi cardiovascolari, di sviluppare il piede diabetico durante la degenza e di possibili complicanze iatrogene.

Valutazione del compenso glicemico nei mesi precedenti

Il paziente con diabete noto candidato ad intervento chirurgico in elezione deve essere sottoposto a controllo dell'emoglobina glicata (HbA1c) per stabilire se il diabete è stato ben controllato nei mesi precedenti.

Livelli elevati di HbA1c sono infatti correlati ad un aumentato rischio di sviluppare esiti avversi dopo

procedure chirurgiche di vario tipo,²²⁻²⁵ mentre vi è evidenza che un buon controllo preoperatorio della HbA1c è associato ad un miglioramento degli esiti dopo chirurgia non cardiaca.^{26,27}

Sono insufficienti però le evidenze scientifiche per raccomandare con sicurezza un valore limite di HbA1c prima di un intervento chirurgico in elezione; in genere si ritiene accettabile un limite superiore di HbA1c compreso tra 64-75 mmol/mol (8-9%).²⁰

Per molti pazienti sono raggiungibili anche valori più bassi ma per coloro che sono ad alto rischio di ipoglicemia può essere più sicuro mantenere un target più elevato.

In ogni caso i pazienti che nella valutazione preoperatoria superano tale livello se possibile dovrebbero essere affidati ad un internista/diabetologo per la correzione della terapia.

Nei casi in cui il diabete non sia già noto ma i valori di glicemia a digiuno eseguiti durante lo screening pre-intervento siano superiori a 126 mg/dl (con HbA1c >48 mmol/mol [6.5%]), il paziente dovrà essere analogamente inviato a consulenza internistica/diabetologica per iniziare la terapia specifica in previsione dell'intervento.

Bonfadini *et al.*²⁸ hanno recentemente pubblicato la loro esperienza al riguardo che, in base ad un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) in uso c/o la loro Azienda Ospedaliera, prevede un allargamento dei criteri su citati per ricorrere alla consulenza diabetologica preintervento, in particolare il PDTA prevede l'indicazione alla valutazione del diabetologo per i pazienti con:

- diabete mellito in trattamento insulinico
- diabete mellito scompensato (glicemie frequentemente superiori a 180 mg/dl o HbA1c >64 mmol/mol)
- iperglicemia non nota
- insufficienza renale cronica
- recente scompenso cardiaco.

Tabella 1. Complicanze e fattori di rischio.

Complicanze possibili	Fattori di rischio
Ipoglicemia	Digiuno pre e post-operatorio Terapia ipoglicemizzante
Iperglicemia	Diabete non compensato nel periodo precedente l'intervento; Stress legato all'intervento stesso e/o alla patologia di base
Eventi cardiovascolari (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica)	Rischio aumentato sulla base della presenza di sintomi e segni individuali all'anamnesi ed esame obiettivo prima dell'intervento (vedi testo)
Piede diabetico	Allettamento prolungato, anomalie scheletriche, vasculopatia, neuropatia
Infezioni nosocomiali	Diabete non compensato
Complicanze iatrogene	Interazioni tra farmaci; Errori di terapia durante la degenza dovuti a scarsa competenza dello staff o a mancanza di percorsi dedicati; Somministrazione non idonea di antidiabetici

Valori non controllati di glicemia e di HbA1c aumentano dunque il rischio di complicanze post-operatorie ma la decisione di sottoporre comunque il paziente ad intervento chirurgico passa per il bilancio tra il rischio aumentato di complicanze e l'urgenza della procedura che vanno discussi e concordati con il paziente e/o il caregiver.

La linea guida prodotta dal NHS nel 2012²⁰ e quella più recente della Associazione degli anestesisti di Gran Bretagna e Irlanda del 2015²¹ concordano invece nel ritenere accettabile un valore di HbA1c <69 mmol (<8.5%) e nel rimandare l'intervento chirurgico qualora questo target non sia soddisfatto, fino al raggiungimento del valore richiesto e previa pronta valutazione diabetologica per una solerte modifica terapeutica.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Nel corso della visita ambulatoriale il paziente diabetico deve essere sottoposto ad anamnesi ed esame obiettivo accurati per individuare sintomi/segni di scompenso cardiaco, di cardiopatia ischemica e di neuropatia autonoma²⁹ (Figura 1).

In particolare vanno considerati ad alto rischio di cardiopatia ischemica coloro che presentano almeno uno dei seguenti criteri:²⁹

- anamnesi positiva per TIA
- storia di ictus cerebrale ischemico
- claudicatio
- arteriopatia periferica

- sintomi cardiaci atipici
- soffi carotidei
- alterazioni elettrocardiografiche

La neuropatia autonoma invece si manifesta con tachicardia a riposo, ipotensione ortostatica, episodi asintomatici di ipoglicemia, gastroparesi, vescica neurologica, problemi che possono complicare il decorso operatorio e post-operatorio; la neuropatia autonoma cardiaca in particolare è associata ad un aumento della mortalità indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiaci.^{30,31}

Prima dell'intervento chirurgico insieme alla HbA1c, vanno inoltre stimati la creatinina e la frazione del filtrato glomerulare.

Il paziente deve essere inviato a consulenza specialistica di competenza laddove gli esami ematici mostrino la comparsa o un peggioramento di insufficienza renale o vi siano segni di scompenso cardiaco o di neuropatia autonoma o il paziente sia ad alto rischio di cardiopatia ischemica; in quest'ultimo caso la consulenza specialistica avrà il quesito specifico dell'indicazione a test da sforzo o da stress farmacologico (Figura 1).

Per maggiori dettagli a questo proposito vedi capitolo precedente.

Valutazione del rischio di complicanze iatrogene

Il paziente diabetico è frequentemente politrattato ed in particolare è spesso sottoposto a profilassi an-

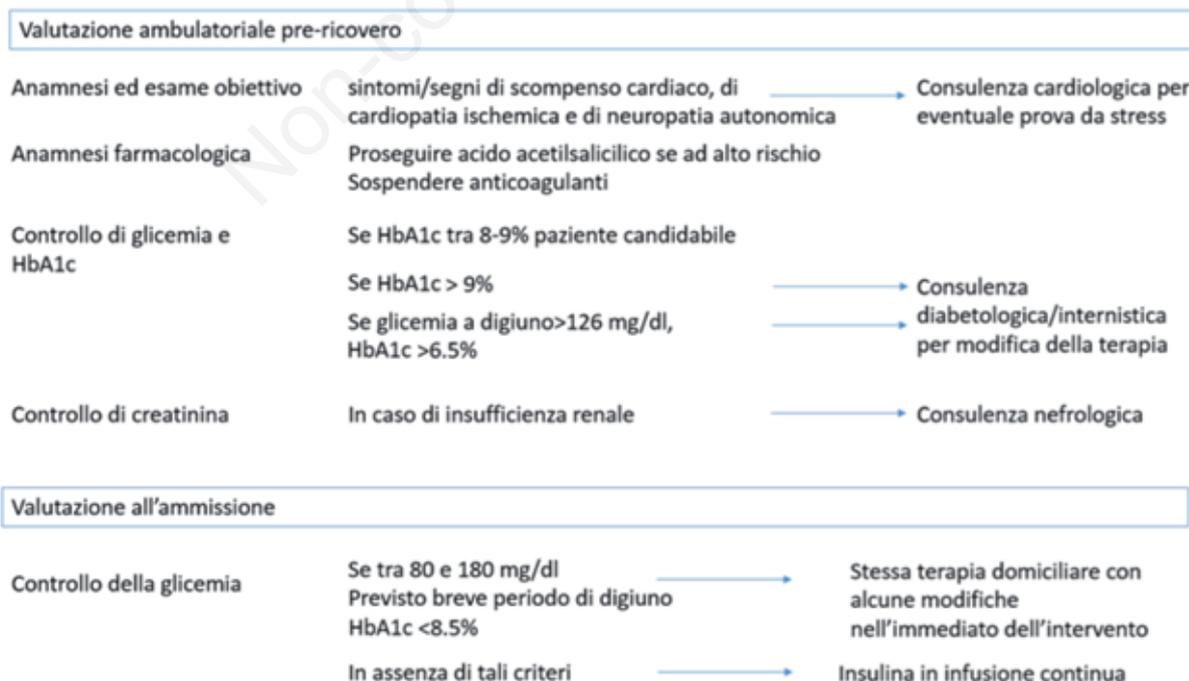


Figura 1. PDTA sulla gestione pre e perioperatoria del paziente diabetico.

tiaggregante; le linee guida infatti raccomandano l'uso di acido acetilsalicilico nel paziente diabetico a rischio cardiovascolare aumentato (>10% a 10 anni) e nei pazienti con diabete e storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica (profilassi secondaria); la profilassi primaria riguarda in genere pazienti con età ≥ 50 anni con almeno un fattore di rischio maggiore (storia familiare di malattia cardiovascolare prematura, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria).

Nella preparazione ad un intervento chirurgico in pazienti a rischio cardiovascolare moderato-alto le linee guida americane suggeriscono di continuare la terapia con acido acetilsalicilico; nei pazienti a basso rischio tale terapia va sospesa 7-10 giorni prima.³²

Recentemente uno studio clinico ha confermato che nei pazienti affetti da diabete mellito vi è una più alta prevalenza di fibrillazione atriale e ha concluso che il diabete mellito è di per sé un fattore di rischio indipendente per fibrillazione atriale;³³ questo rende più probabile che questi pazienti siano in terapia anticoagulante. In questo caso la terapia anticoagulante va gestita secondo le indicazioni fornite nei capitoli successivi.

Fondamentale inoltre evitare il rischio di ipoglicemia prima e durante l'intervento chirurgico seguendo i suggerimenti del paragrafo successivo, educando il paziente alla eventuale modifica terapeutica dei farmaci ipoglicemizzanti in atto prima dell'intervento chirurgico e fornendo un promemoria con le indicazioni scritte in modo dettagliato.

Contrariamente a quanto si è portati a pensare, va mantenuta la terapia insulinica con analoghi *long-acting*; l'insulina basale serve infatti a prevenire la chetogenesi, la glicogenolisi e la gluconeogenesi nelle fasi di digiuno.

L'insulina *long-acting*, se dosata in modo appropriato, non comporta episodi di ipoglicemia a digiuno, per cui nel preoperatorio va somministrata come al solito (a seconda delle modalità di utilizzo, la sera precedente l'intervento al momento di coricarsi o il mattino dell'intervento), con l'accortezza di ridurre la dose del 25% in caso di riferiti episodi di ipoglicemia a domicilio.³⁴

Anche l'insulina NPH va proseguita allo stesso dosaggio la sera precedente l'intervento e va ridotta del 50% il mattino stesso, richiedendo l'intervento il digiuno a colazione e in alcuni casi anche a pranzo.³⁵

Valutazione del rischio di ipoglicemia

Il rischio di ipoglicemia peri e post-operatoria è direttamente correlato alla durata del digiuno; tanto più è prolungato il digiuno tanto più il paziente è a rischio di ipoglicemia e dunque di tutte le complicanze ad essa correlate.

Il rischio di ipoglicemia è maggiormente elevato nei pazienti sottoposti ad intervento gastro-intestinale che devono aspettare la canalizzazione prima di rein-

trodurre l'alimentazione; in questi pazienti la conoscenza in anticipo dell'aumentato rischio di ipoglicemia è elemento dirimente per la scelta della terapia ipoglicemizzante durante la degenza, come verrà descritto nel prossimo paragrafo.

Il riscontro inoltre di episodi, anche asintomatici, di ipoglicemia a digiuno deve invitare a far rivalutare la terapia all'internista/diabetologo prima dell'intervento.

Il rischio di ipoglicemia porta a raccomandare che questa tipologia di paziente abbia la precedenza nella lista operatoria; in presenza di più pazienti diabetici candidati ad intervento, questi andrebbero distribuiti in giornate diverse, in modo da pianificarli come primi della lista, proprio con l'obiettivo di limitare il periodo di digiuno.²¹

Valutazione del rischio il giorno prima e al momento del ricovero

Valutazione del rischio di iperglicemia da stress e provvedimenti terapeutici

Al momento dell'ammissione il paziente deve essere sottoposto a controllo della glicemia; il valore target perioperatorio è compreso tra 80 e 180 mg/dl; il controllo della glicemia deve essere ripetuto ogni 4-6 ore fino a che il paziente è a digiuno.²⁰

Infatti tanto meno è controllato il diabete all'ingresso tanto più sarà il rischio di sviluppare una iperglicemia da stress dopo l'intervento.

I valori della glicemia e della HbA1c (quest'ultimo già noto al momento della visita prima del ricovero), insieme alle eventuali complicanze del diabete, consentono di identificare i pazienti ad alto rischio e di pianificare il trasferimento in ambiente intensivistico nel post-operatorio.²¹

Lo scopo principale nell'impostare la terapia del diabete nel perioperatorio sta nel ridurre il rischio di ipo o iperglicemia prima, durante e dopo la procedura, fino a che il paziente non si alimenta normalmente.

Il controllo glicemico ideale nel periodo preoperatorio è in genere perseguito impiegando infusioni continue separate ma contemporanee di insulina e soluzione glucosata; alcuni autori consigliano l'utilizzo di soluzione salina al 0.45% con glucosata al 5%. Tale terapia non è esente da rischi (ritardo nell'introduzione della infusione insulinica rispetto a quella di glucosata, ipoglicemia, iponatremia, errori nella somministrazione dell'insulina, ritardi ed errori nello switch tra terapia insulinica endovenosa e terapia precedente, ecc), motivo per cui, nel paziente da sottoporre a chirurgia elettiva, è accettabile la sola modifica della terapia domiciliare usuale (Tabella 2) quando siano presenti le seguenti condizioni²¹ che caratterizzano un basso rischio metabolico:

- a) Controllo accettabile della glicemia prima del ricovero (HbA1c < 8.5%, 69.9 mmol/mol)
- b) Alta probabilità che il paziente sia in grado di ge-

- stire autonomamente la terapia per il diabete durante l'immediato periodo perioperatorio
- c) Breve periodo di digiuno necessario per l'intervento (un solo pasto saltato)
- d) L'intervento chirurgico può essere eseguito la mattina presto oppure nel primo pomeriggio

Tale scelta terapeutica è sicuramente preferibile nei pazienti da sottoporre a chirurgia minore (che non comporta apertura di una cavità corporea o l'amputazione di un grosso segmento osseo e dura meno di 60 minuti) ma può essere utilizzata anche nei pazienti candidati a chirurgia maggiore.

Se si sceglie questo approccio vanno rispettati alcuni accorgimenti riportati nella Tabella 2, sulla base del fatto che alcuni farmaci agiscono abbassando la gli-

cemia (sulfaniluree, meglitinidi, insulina, tiazolidinedioni), mentre altri prevengono l'aumento della glicemia (metformina, GLP1, DPP4), questi ultimi possono essere proseguiti senza il rischio di ipoglicemia.²¹

In letteratura non c'è accordo completo sulla gestione della terapia domiciliare, alcuni autori infatti consigliano di sospendere la terapia con metformina 48 ore prima dell'intervento e proseguire con gli eventuali altri ipoglicemizzanti in uso che vanno sospesi (orale/insulina) la sera prima dell'intervento.²⁸

Al contrario l'ultima linea guida ADA sulla gestione del diabete nel perioperatorio, non fa distinzione di farmaci orali e consiglia di proseguirli, insieme all'insulina a lunga durata d'azione o insieme all'insulina NPH che vanno ridotte a metà dosaggio.²⁹

Tabella 2. Indicazioni sulla modifica dei farmaci nel peri-operatorio.

Farmaco	Giorno prima del ricovero	Intervento il mattino	Intervento il pomeriggio	Dose se in atto infusione endovena di insulina a dose variabile
Insulina a lento rilascio una volta al giorno	Riduzione della dose del 20%	Riduzione della dose del 20% (se la somministrazione è normalmente eseguita il mattino)	Riduzione della dose del 20% (se la somministrazione è normalmente eseguita il mattino)	Continuare al 80% della dose usuale
Regime basal bolus	Assumere normalmente	Omettere l'insulina rapida al mattino e a pranzo; lasciare l'insulina basale invariata	Somministrare la solita dose di insulina rapida al mattino, omettere quella del pranzo	Insulina basale al 80% della dose usuale Sospendere l'insulina rapida
Meglitinidi (repaglinide)	Assumere normalmente	Omettere la dose del mattino	Somministrare la dose del mattino se il paziente mangia	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
Sulfaniluree	Assumere normalmente	Omettere la dose del mattino	Omettere	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
SGLT-2 inibitori (dapaglifozin, canaglifozin)	Assumere normalmente	Somministrare la dose usuale al mattino; controllare la glicemia al momento del ricovero; lasciare imm modificata la dose della cena	Somministrare la dose usuale al mattino; controllare la glicemia al momento del ricovero; lasciare imm modificata la dose della cena	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
Acarbosio	Assumere normalmente	Omettere la dose del mattino	Somministrare la dose del mattino se il paziente mangia	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
Inibitori dei DPP IV	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
GLP1 analoghi	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Assumere normalmente
Metformina (in caso di procedura che non richiede mezzo di contrasto)*	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione
Pioglitazone	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Assumere normalmente	Sospendere fino a che non è ripresa l'alimentazione

*In caso di procedura che richiede mezzo di contrasto la metformina o se il eGFR < 60 ml/min/1.73 m² il farmaco deve essere sospeso il giorno dell'intervento e per le 48 ore successive.

E' preferibile invece l'infusione insulinica continua in pompa siringa a velocità modificabile a seconda dei valori glicemici secondo protocolli standardizzati nelle seguenti condizioni:

1. sono assenti i criteri precedentemente illustrati
2. è previsto un digiuno prolungato (più di un pasto saltato)
3. nel paziente con diabete mellito di tipo 1
4. nel paziente con diabete scarsamente controllato (Hb glicata > 64-75 mmol/mol [$>8.5\%$])
5. nel paziente con indicazioni a chirurgia d'urgenza

L'infusione deve essere iniziata almeno 6 ore prima dell'intervento, mantenendo un obiettivo glicemico fra i 100 e i 160 mg/dl; alcuni autori consigliano invece di mantenere livelli tra 140-180 mg/dl, facendo riferimento al target consigliato per il paziente critico.³⁵

La glicemia va controllata ogni ora fino alla stabilizzazione dei valori di glicemia, poi ogni 4 ore.²¹

Lo schema infusivo va proseguito fino alla ripresa della alimentazione per os.

Se il paziente a domicilio era già in terapia insulinica 12-24 ore prima della sospensione dell'infusione continua va associata l'insulina *long-acting* cui successivamente andrà associata l'insulina rapida ai pasti (1-2 ore prima di sospendere l'infusione continua), non appena il paziente potrà riprendere ad alimentarsi; la dose di insulina *long-acting* dovrà essere circa il 50-80% della dose totale di insulina eseguita a domicilio, se i valori di glicemia sono stabili e a target.³⁶

La gestione della iperglicemia nella fase perioperatoria spetta in genere all'anestesista/rianimatore.

Valutazione del rischio di piede diabetico

E' importante identificare al momento dell'ammissione il paziente ad alto rischio di piede diabetico, provvedendo a misure di prevenzione delle ulcere da pressione quando necessario.³⁷

Il rischio di ulcere è aumentato in presenza dei seguenti fattori: storia di ulcere del piede, amputazioni, deformità dei piedi, neuropatia periferica, callosità, arteriopatia periferica, alterazioni visive, nefropatia diabetica, fumo di sigaretta.

Informazioni ottenibili tramite un attenta anamnesi ed esame obiettivo.

In questi pazienti vanno messe in atto tutte le misure di prevenzione.

In presenza invece di ulcere vanno ricercati i segni di infezione di tessuti molli ed osso, in assenza dei quali non è indicata alcuna terapia antibiotica; in caso contrario è indicata terapia antibiotica rivolta ai cocchi Gram positivi a meno che non siano noti fattori di rischio per batteri multiresistenti.

Verifica della presenza di percorsi dedicati alla gestione del paziente diabetico nel peri-operatorio e di staff addestrato

L'internista esperto nella gestione del diabete o il

diabetologo devono facilitare l'adozione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) dedicati alla gestione del paziente diabetico nel peri e post-operatorio, a partire dalle più recenti linee guida sull'argomento, in modo da ridurre gli errori, rendere il percorso del paziente più fluido ed evitare discontinuità nel passaggio tra un *setting* e l'altro.

Nella produzione di un PDTA, oltre all'internista/diabetologo, devono essere attivamente coinvolti la figura del chirurgo, dell'anestesista, del cardiologo, del nefrologo, dell'infermiere, del dietista, del podologo.

Il PDTA deve fornire indicazioni sulla gestione preoperatoria ambulatoriale, al momento dell'ingresso nella Unità Operativa di Chirurgia, durante l'intervento chirurgico, nel post-operatorio e alla dimissione.

Per il nostro obiettivo specifico, relativo al periodo pre-perioperatorio sarà sufficiente attenersi all'esempio di PDTA illustrato nella Figura 1.

Fondamentale verificare periodicamente il corretto rispetto del PDTA attraverso audit clinici che prevedano tra gli indicatori almeno la valutazione della HbA1c, del rischio cardiovascolare e di effetti iatrogeni durante la valutazione ambulatoriale preoperatoria, la valutazione della iperglicemia e dell'ipoglicemia e il conseguente aggiustamento della terapia al momento del ricovero.

Paziente diabetico da sottoporre a intervento chirurgico in urgenza/emergenza

In questo caso non vi è l'opportunità di valutare il paziente prima del ricovero, motivo per cui è possibile non ci sia un controllo ottimale del diabete.

In questa situazione, come nelle condizioni in cui non si riesca a mantenere la HbA1c tra 64-75 mmol/mol [8 e 9%] (ad esempio in caso di malattia cronica che condiziona una iperglicemia da stress prolungata) o in cui ci siano glicemie > 180 mg/dl, il paziente va informato degli aumentati rischi di mortalità e morbilità e nell'ambito di un processo decisionale condiviso è accettabile procedere all'intervento chirurgico.

In particolare se la glicemia è superiore a 180 mg/dl va iniziata una infusione continua di insulina che va proseguita fino a che il paziente non inizia ad alimentarsi e a bere.

Se il paziente era già in terapia con analoghi lenti dell'insulina alcuni autori consigliano di proseguirli anche se ci sono pareri discordanti al riguardo.

Nella situazione di un intervento di urgenza/emergenza, più che negli altri casi, è indispensabile condividere con gli anestesisti/rianimatori un algoritmo di trattamento adeguato.^{19,20}

Solo nei casi in cui il paziente è stabile ed è previsto nella lista operatoria (ad esempio la lista regolare dei traumi per un trauma minore della mano) si può mantenere la terapia domiciliare, seguendo le indicazioni della Tabella 2.

Conclusioni

Il paziente diabetico che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico ha un rischio aumentato di mortalità e di complicazioni post-operatorie. Conoscere le possibili complicanze a cui il paziente diabetico può andare incontro consente di risalire ai fattori che possono renderlo maggiormente a rischio di svilupparle e tali fattori di rischio devono essere corretti prima di inviare il paziente all'intervento.

In particolare è fondamentale inviare al tavolo operatorio un paziente quanto più compensato possibile dal punto di vista del diabete, con un target di HbA1c almeno compreso tra 64-75 mmol/mol [8 e 9%]; in caso contrario il paziente deve essere affidato all'internista/diabetologo per una pronta modifica terapeutica.

Inoltre nella fase preoperatoria ambulatoriale occorre valutare accuratamente anamnesi ed esame obiettivo, oltre alla funzionalità renale, per escludere patologie cardiovascolari e una insufficienza renale che potrebbero aggravarsi e condizionare una prognosi negativa nel post-chirurgico; i pazienti giudicati a rischio cardiovascolare o di insufficienza renale devono essere inviati a consulenza specialistica prima di considerarli idonei all'intervento.

Al momento della ammissione nella Unità Operativa il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio della glicemia con l'obiettivo di mantenerla tra 140 e 180 mg/dl ed evitare non solo l'iperglicemia ma anche l'ipoglicemia. Per evitare quest'ultima deve essere garantita la priorità nella lista chirurgica al paziente diabetico allo scopo di ridurre al minimo la durata prevista del digiuno. I farmaci antidiabetici in uso, se l'intervento è programmato ed il paziente è in buon compenso, possono essere proseguiti con piccole modifiche; mentre nell'intervento in emergenza e nei casi di diabete scompensato è preferibile ricorrere all'insulina in infusione continua da sostituire con la terapia domiciliare non appena il paziente è in grado di alimentarsi.

Il personale sanitario deve prestare attenzione alle lesioni tipiche del piede diabetico per prevenirne lo sviluppo, soprattutto per quei pazienti per i quali è previsto un riposo a letto prolungato.

Per rendere operative queste indicazioni l'internista deve farsi promotore della produzione ed implementazione di PDTA dedicati, con valutazione periodica di indicatori di processo che consentano di ridurre la variabilità inter e intra-operatore e gli errori conseguenti.

Bibliografia

1. NHS Diabetes. National Inpatient Audit. www.diabetes.nhs.uk/our_work_areas/inpatient_care/inpatient_audit_2010. 2011.
2. Sampson MJ, et al. Total and excess bed occupancy by age, speciality and insulin use for nearly one million diabetes patients discharged from all English Acute Hospitals. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:92-8.
3. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
4. Rayman G. Inpatient Audit. *Diabetes Update*. 2010. Available at http://www.diabetes.org.uk/upload/Professionals/publications/Comment_Inpatient%20audit_new.pdf
5. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma, 1973-1988. *Med J Aust* 1989;151:441-442.
6. Cullinane M, Gray AJ, Hargraves CM, Lansdown M, Martin IC, Schubert M. Who Operates When? II. The 2003 Report of the National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths. 2003.
7. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2007;100:1310-1313.
8. O'Brien MM, Gonzales R, Shroyer AL, Grunwald GK, Daley J, Henderson WG et al. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. *Kidney Int* 2010;62:585-592.
9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
10. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
11. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004;27:175-181.
12. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790-1795.
13. National Patient Safety Agency. Insulin Safety. Reducing Harm Associated with the Unsafe Use of Insulin Products. 2010. Available at <http://www.patientsafetyfirst.nhs.uk/Content.aspx?path=/interventions/relatedprogrammes/medicationsafety/insulin/>
14. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearce RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008; 63: 695-700.
15. Pearce RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the UK. *Crit Care* 2006; 10: R10.
16. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-249.
17. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo MM, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi S et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131.

18. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-117.
19. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohi E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Annals of Surgery* 2013;257:8-14.
20. Dhatriya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabetic Medicine* 2012;29:420-33.
21. Barker P, Creasey PE, Dhatriya K et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 201. *Anaesthesia* 2015;70:1427-1440.
22. O'Sullivan CJ, Hynes N, Mahendran B et al. Haemoglobin A1c (HbA1c) in non-diabetic and diabetic vascular patients. Is HbA1c an independent risk factor and predictor of adverse outcome? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:188-197.
23. Walid MS, Newman BF, Yelverton JC et al. Prevalence of previously unknown elevation of glycosylated hemoglobin in spine surgery patients and impact on length of stay and total cost. *J Hosp Med* 2010;5:E10-E14.
24. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, Ljungqvist O, Nygren J. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg* 2009;96:1358-1364.
25. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1431-1437.
26. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatliffe C et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1783-1788.
27. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006;141:375-380.
28. Bonfadini S, Cimino E, Zarra E: La gestione delle consulenze per le persone diabetiche ricoverate: una modalità organizzativa. *G It Diabetol Metab* 2014;34:44-52.
29. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. Sec. 13. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S99-S104.
30. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-1584.
31. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
32. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e326S-e350S.
33. Sun G, Ma M, Ye N et al. Diabetes mellitus is an independent risk factor for atrial fibrillation in a general Chinese population. *J Diabetes Investig*. 2016 Jan 8.
34. Dobri GA, Lansang MC: How should we manage insulin therapy before surgery? *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2013;11:703-704.
35. Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete; 2015. www.standarditaliani.it
36. Meneghini LF: Perioperative management of diabetes: Translating evidence into practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:S53-S59.
37. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): S72-S80.

La chirurgia nel grande anziano: rischi e opportunità

Antonio Greco, Monica Greco, Grazia D'Onofrio, Giulia Paroni, Daniele Sancarolo, Michele Lauriola, Davide Seripa

Dipartimento di Scienze Mediche, Unità Operativa Complessa di Geriatria, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Introduzione

Le variazioni demografiche avvenute in Italia negli ultimi 50 anni hanno prodotto un progressivo incremento della popolazione di soggetti ultra ottantenni. In questa fascia di popolazione si concentra la maggiore domanda di salute in quanto l'invecchiamento è associato ad un'umentata prevalenza di malattie croniche quali ad esempio le malattie cardiovascolari o le neoplasie. Qui vi sono inoltre i pazienti con maggior compromissione dello stato funzionale, definiti fragili, i quali sono spesso candidati ad un trattamento chirurgico urgente od elettivo. La fragilità identificata attraverso la valutazione multidimensionale geriatrica è considerata un forte predittore di esito sfavorevole in grado di condizionare il processo decisionale diagnostico-terapeutico.

I dati della letteratura dimostrano un netto miglioramento degli outcome clinici e gestionali dei pazienti in tutti i settori chirurgici quando viene adottata la valutazione ed il management della fragilità mediante l'integrazione multidisciplinare e multi-professionale guidata dalla valutazione multidimensionale. Un'altra temibile complicanza geriatrica del post-operatorio è rappresentata dal delirio che viene definito come una rapida alterazione dello stato cognitivo con alterazione fluttuante dello stato di coscienza. In questo lavoro viene fornita una disamina degli strumenti atti a valutare e gestire la fragilità ed il delirio, impiegabili anche in area chirurgica, ed alcuni esempi di chirurgia specialista dove la gestione integrata della fragilità si è maggiormente consolidata negli ultimi anni.

Superando la definizione dell'Organizzazione mondiale della Sanità, che aveva fissato l'inizio dell'età geriatrica a sessantacinque anni, con il termine grande anziano viene generalmente indicato un paziente di età superiore agli ottanta.¹ Questo è dovuto principalmente, sia al fatto che la popolazione di ultrasessantacinquenni è in costante aumento, in Italia e nel Mondo, sia che la quota di pazienti con compromissione funzionale si concentra maggiormente nella fascia degli ultraottantenni.²

L'incremento degli anziani e la considerazione che molte delle patologie di possibile interesse chirurgico, come ad esempio le neoplasie, le fratture legate alla fragilità dell'osso o le valvulopatie degenerative, sono concentrate in questa fascia di età, fa sì che una quota sempre più numerosa di questi soggetti presenti problemi chirurgici di elevata complessità.

Questi pazienti presentano caratteristiche e necessità diverse rispetto ai giovani adulti affetti dalle stesse patologie. In ambito chirurgico le problematiche connesse alla comorbilità, allo stato nutrizionale, alla poli-farmacoterapia ed allo stato cognitivo che rappresentano gli elementi costitutivi della cosiddetta fragilità, costituiscono un serio problema di gestione clinica.³

In particolare la prognosi che deriva dalla valutazione dello stato funzionale del paziente è in grado di predire un esito sfavorevole, indipendentemente dalla specifica condizione trattata o dalla procedura chirurgica eseguita, nonché di condizionare anche le eventuali opzioni terapeutiche. Questa alterazione del profilo funzionale del paziente è denominata fragilità.

La definizione di fragilità

L'invecchiamento non si associa di per sé ad una compromissione dello stato generale di salute. Se da un lato, una condizione di alterazione del profilo funzionale prevale nelle fasce di età più avanzate, dall'altra esiste anche una percentuale di persone di età superiore ad 85 anni, definiti grandi anziani, che invece mostrano buone condizioni di salute. Esiste quindi una percentuale di pazienti, definiti fragili, che non riesce a tollerare una progressiva riduzione dei propri sistemi di mantenimento dell'omeostasi, e pertanto sono a rischio di eventi ed esito sfavorevole nel percorso di cura. La

Corrispondente: Antonio Greco, UOC di Geriatria, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", V.le Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo (FG), Italia.
Tel./Fax: +39.0882410271.
E-mail: a.greco@operapadrepio.it

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

©Copyright A. Greco et al., 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):35-39

fragilità può essere quindi definita come una condizione, generalmente ben riconoscibile, di aumentata vulnerabilità associata ad una progressiva riduzione della riserva funzionale multi sistemica che compromette la capacità di reagire efficacemente a stressor esterni in grado di compromettere l'equilibrio omeostatico dell'organismo.⁴ Questa condizione non si manifesta semplicemente come una singola e ben definita patologia ma piuttosto come una condizione sindromica nella quale sono presenti diverse specifiche condizioni patologiche tipiche dell'anziano come il delirio, la sindrome da allentamento o le infezioni delle vie urinarie che si slatentizzano la fragilità solo nel momento in cui, in maniera improvvisa si produca una condizione patologica acuta. Al momento sono stati ipotizzati sul piano clinico e ricerca due diversi modelli in grado di spiegare e quindi identificare la fragilità.

Il modello fenotipico di Linda Fried⁵ identifica la fragilità con la presenza di alcune condizioni quali la perdita di peso, la facile affaticabilità, il ridotto consumo energetico, la riduzione della forza muscolare e la compromissione della velocità del cammino. Queste condizioni possono, in base al loro presenza contemporanea, stratificare il rischio di fragilità negli anziani (non fragili o robusti 0, prefragili 1-2 i, fragili almeno 3 condizioni contemporaneamente). Rockwood e collaboratori⁶ hanno invece identificato la fragilità nella presenza cumulativa di più deficit funzionali. Dai dati del Canadian Heart Study sono stati identificati 92 segni e sintomi ciascuno in grado di identificare con valore incrementale uno di questi deficit. In realtà i due modelli appaiono ben correlati tra loro nella capacità di predire il rischio di eventi avversi fino alla loro massima espressione costituita dalla mortalità.

Diagnosticare la fragilità rappresenta una problematica di particolare rilievo in ambito geriatrico in particolare per la scelta degli strumenti da impiegare che devono essere non solo efficaci ma adatti al particolare setting assistenziale a cui vengono applicati. Si pensi, ad esempio, al settore dell'emergenza-urgenza in cui, se da un lato definire il rischio di eventi sfavorevoli legato alla fragilità è particolarmente importante, dall'altro il tempo per farlo è condizionato dalla rapidità di intervento dovuto alla e condizioni cliniche del paziente. La valutazione multidimensionale (VMD)⁷ rappresenta una core competence del geriatra/internista e può essere definita come un processo diagnostico usualmente multidisciplinare e multiprofessionale in grado di valutare lo stato funzionale del paziente onde poter attuare strategie atte a prevenirne il peggioramento cioè a ridurne la fragilità. Per questo motivo la VMD viene considerata come un gold standard per la sua valutazione in quanto in grado di essere efficacemente correlabile con gli indicatori "forti" di esito sfavorevole quale ad esempio la mortalità o le reazioni avverse ai farmaci (ADR).

Nel corso degli ultimi anni sono stati prodotti e validati numerosi strumenti per la valutazione della fragilità basati sull'associazione di singoli domini della VMD.⁸ Questo processo ha reso complesso l'adozione di un unico strumento standardizzato applicabile in tutte le condizioni cliniche ed organizzative per la valutazione della fragilità. In maniera schematica è possibile identificare:

- strumenti di primo livello altamente sensibili ma poco specifici che prevedono una estrema facilità e rapidità di esecuzione che sono generalmente impiegati in aree esterne alla geriatria
- strumenti di secondo livelli più complessi ma con migliore capacità predittiva e maggiore specificità con un tempo di esecuzione più lungo impiegate nei specifici della geriatria.

Tra questi il Multidimensional Prognostic Index (MPI)⁹ ha dimostrato un buon compromesso tra capacità predittiva e tempo di esecuzione ed è stato validato in numerose condizioni cliniche. In particolare è stato impiegato nello studiare le interazioni fra fragilità e reazione avverse a farmaci.

Farmaci e fragilità

I geriatri identificano delle specifiche condizioni patologiche tipiche dell'anziano quali ad esempio il delirio, le cadute, l'instabilità posturale il declino cognitivo ecc. non riconducibili a specifiche patologie ma che sono associate al rischio di eventi avversi con particolare riferimento ai farmaci. Inouye e coll.¹⁰ hanno proposto un modello fisiopatologico in base al quale, a partire da queste condizioni, si possa determinare la fragilità che a sua volta conduce alla genesi di ADR. Si pensi ad esempio a come le variazioni del volume di distribuzione di alcuni farmaci legati a variazioni età dipendenti della massa magra possano condizionarne le concentrazioni plasmatiche di un farmaco e favorire le ADR od al contrario come alcuni farmaci, aumentando il rischio di cadute, possano essere causa diretta di compromissione funzionale e quindi della fragilità.¹¹ Cullinan e coll.¹² hanno dimostrato una correlazione diretta tra livello di fragilità dei pazienti e la percentuale di prescrizioni potenzialmente inappropriate. I soggetti con aumentata fragilità misurata mediante il Frailty Index (FI >0.16) hanno un rischio pressoché doppio rispetto ai robusti (FI=>0.16) di andare incontro a prescrizioni inappropriate ed ADR. Questi dati suggeriscono l'importanza di impiegare gli indici di fragilità come predittori del rischio di PIP ed ADR nella popolazione di anziani.

Il delirio

Il delirio rappresenta una complicanza molto frequente nel post operatorio dei pazienti anziani ed è as-

sociato ad una serie di eventi avversi quali: prolungamento della durata di degenza; alterazione della funzione cognitiva; aumento della mortalità a 30 giorni.¹³ La sua prevalenza oscilla tra 10 ed il 70% a seconda dei criteri usati per la diagnosi, della tipologia dei pazienti e delle procedure chirurgiche.¹⁴

E' maggiormente associato alla chirurgia cardiaca (più frequentemente sostituzioni valvolari) od alla chirurgia ortopedica (protesi anca).¹⁵ Il corretto management di questa condizione patologica si basa principalmente su tre punti essenziali: identificazione dei pazienti ad elevato rischio; diagnosi precoce e trattamento efficace. Il delirio può essere definito come un uno stato confusionale ad insorgenza acuta con sintomi che appaiono e scompaiono durante la malattia. Poiché il delirio è una sindrome complessa che si manifesta con quadri clinici molto variabili talora ad andamento subdolo è necessario che vi sia da parte dei clinici una particolare attenzione. Considerando che il delirium rappresenta una variazione acuta/subacuta dalle condizioni psichiche di base è necessario che queste vengano valutate con attenzione.¹³

La definizione che il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease 5th Edition (DSM V) da di questa condizione patologica è l'insorgenza di un disturbo dell'attenzione, della consapevolezza del se e dello stato cognitivo che si sviluppa acutamente e che presenta andamento fluttuante. Possono essere presenti anche labilità emotiva, agitazione, incubi od allucinazioni, disturbi dell'eloquio, alterazione del ritmo sonno veglia, incontinenza urinaria.¹⁶

Il delirio si può manifestare come uno stato di ipo od iperattività od una combinazione dei due.

I due principali strumenti diagnostici sono il Confusion Assessment Method (CAM) di cui esiste una versione per i pazienti trattati in terapia intensiva con la ventilazione meccanica¹⁷ ed il delirium Symptom Interview.¹⁸

Le cause del delirio post-operatorio non sono note completamente ma si basano su due principali modelli fisiopatologici: lo stress ossidativo;¹⁹ e la neuro-infiammazione.²⁰

Il trattamento farmacologico appare ad oggi ancora controverso vengono suggeriti base dosi di aloperidolo e in casi particolari l'impiego di ketamina.¹³

Sicuramente più affidabili appaiono le strategie non farmacologiche quali il ri-orientamento del paziente (presenza nella stanza di persone/oggetti a lui familiari) la mobilitazione precoce e l'inizio precoce di un trattamento riabilitativo.

La fragilità in chirurgia

In questi ultimi anni alcuni settori chirurgici hanno sviluppato una particolare attenzione alla valutazione della fragilità realizzando una forte integrazione con

l'area medica/geriatrica per la valutazione ed il trattamento dei loro pazienti fragili. Riportiamo alcuni esempi di chirurgia specialistica in cui questa integrazione ha assunto particolare evidenza.

Il modello ortogeriatrico

Uno dei primi esempi di integrazione di successo tra geriatri e chirurghi è stata la gestione dei pazienti frattura di femore.²¹ Si tratta di una condizione definita urgenza differibile in quanto fortemente condizionata dal timing precoce dell'intervento che tuttavia impatta su pazienti con elevata fragilità ed è pertanto gravata da un'elevata mortalità nel peri-operatorio. L'integrazione delle competenze dell'internista/geriatra e dell'ortopedico possono contestualizzarsi in diverse forme organizzative: la consulenza su chiamata; la presenza costante dello specialista di area medica in ortopedia per alcune ore nel giorno; l'individuazione di alcuni letti gestiti in maniera comune con l'ortopedico. In tutti questi casi la mortalità a 30 giorni si dimostra inferiore rispetto al trattamento standard e la riduzione è direttamente proporzionale all'incremento del livello d'integrazione tra i professionisti.²²

Il fulcro centrale su cui il modello orto-geriatrico poggia è l'integrazione multidisciplinare e multi professionale in grado di far lavorare efficacemente il team degli operatori che si muovono intorno al paziente: ortopedici, geriatri, infermieri fisioterapisti, ecc.^{23,24}

Il modello orto-geriatrico inizialmente orientato alla gestione della frattura di femore è ora esteso al politrauma, alle fratture di bacino e della colonna vertebrale perché la possibilità di inserire la valutazione multidimensionale geriatrica nel contesto della chirurgia ortopedica si è dimostrato così efficace da rendersi utile anche nelle situazioni gravate da maggior criticità.²⁵

La chirurgia cardiaca

Anche nel settore cardiocirurgico identificare e prevenire la fragilità è divenuto sempre più importante nel momento in cui le indicazioni chirurgiche si allargano a classi di età più avanzate.²⁵

Sebbene il trattamento farmacologico della fragilità sia ancora in via di definizione è ben dimostrato come gli interventi multidisciplinari basati sulla VMD e l'esercizio fisico siano stati in grado di migliorare l'outcome dei pazienti nel post operatorio. L'elevata morbilità e mortalità associata alla fragilità indicano la necessità di inserirne la valutazione come indicatore prognostico di esito sfavorevole e di qualità della vita successiva ad interventi chirurgici. In particolare la VMD si è dimostrata un efficace indicatore di esito nella sostituzione valvolare aortica sia per via trans toracica che trans catetere.²⁶

La chirurgia maxillo-facciale

Numerosi lavori presenti in letteratura dimostrano che i pazienti anziani con neoplasie del distretto testa-collo hanno maggiore morbilità e mortalità se comparati con i soggetti non fragili di pari età.²⁷ L'età di per se non deve essere considerata un fattore che, di per se, precluda il trattamento chirurgico, quando invece lo stato funzionale del paziente lo permetta. Il passo necessario per la gestione del paziente chirurgico fragile è la sua precoce identificazione e la strutturazione di un percorso sia nel peri-operatorio che alla dimissione orientato al trattamento della disabilità residua così viene letta dalla VMD. Solo in questo modo è possibile ridurre la mortalità, la morbilità ed i costi per il trattamento di questa patologia nell'anziano.²⁸

Conclusioni

I numerosi lavori presenti in letteratura dimostrano come sia necessario, da parte dei chirurghi, acquisire una migliore conoscenza della fragilità e del delirio nei pazienti anziani candidati al trattamento.

È importante che vi sia un'interazione tra l'internista ed il chirurgo per la scelta degli strumenti di valutazione della fragilità che devono essere condivisi ed adattati allo specifico setting assistenziale in funzione non solo del loro potere predittivo ma anche del tempo necessario per la somministrazione.

Se vi è una prevalenza del 25% della fragilità e di oltre il 70% di alterazioni cognitive nei grandi anziani in chirurgia è evidente come il precoce riconoscimento di questa condizione, mediante la VMD, possa condiziare le scelte terapeutiche che potrebbero essere orientate, per questi pazienti, verso tipologie di trattamento meno aggressive quali, ad esempio, quelle mini-invasive od angiografiche.

Appare quindi fondamentale comprendere come, anche nell'ambito chirurgico, la valutazione dello stato funzionale, e quindi la prognosi, debba condizionare il processo clinico-decisionale del medico ottenendo in questo modo una riduzione del rischio di esiti sfavorevoli.

Bibliografia

1. WHO. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. Accessed at <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/> Nov.2016.
2. Annuario Statistico Italiano Ed. Istat 2014.
3. Wyrko Z.: Frailty at the front door. *Clinical Medicine* 2015;4:377-381.
4. Xue Q-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin. Geriatr Med.* 2011;27:1-15.
5. Fried LP, Tangen CM, Waltson J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156.
6. Song X, Mitnisky A, Rockwood K. Prevalence and 10-years outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J. Am Geriatr Soc* 2010;58: 681-687.
7. British Geriatrics Society. Fit for frailty. Consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings. London: British Geriatric Society 2014. Available on line at www.bjs.org.uk/campaigns/fff/fff_full.pdf
8. Stuck AJ, Hegger M, Hammer A et al. Home visits to prevent nursing home admissions and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *J. Amer. Med. assoc.* 2002;287:1022-1028.
9. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* 2008;11:151-161.
10. Inouye SK, Studensky S, Tinetti ME et al. Geriatrics syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007;55:780-791.
11. Pilotto A, Panza F, Seripa D. Pharmacogenetics in geriatric medicine: challenges and opportunities for clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12:621-34.
12. Cullinan S, O'Mahony, O'Sullivan, et. al. Use of a Frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in older patients. *Age Ageing* 2016;45:115-120.
13. Shennig K, Deiner G. Post operative delirium in geriatric patient *Anesthesiol. Clin.* 2015;33:505-516
14. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al. The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for delirium among cardiac surgery patients: results from the IPDACS study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:426-432.
15. van der Mast RC, Roest FH. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J Psychosom Res.* 1996;41:13-30.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29:1370-1379.
18. Albert MS, Levkoff SE, Reilly C, et al. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1992;5:14-21.
19. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21:1190-1222.
20. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):737-754.
21. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669-676.
22. Antonelli Incalzi R, Gemma A, Capparella O. Orthogeriatric Unit: a thinking process and a working model. *Aging Clin ExpRes* 2008;20:109-112.
23. Pioli G, Giusti A, Barone A. Orthogeriatric care for the

- elderly with hip fractures: where are we? *Aging Clin Exp Res* 2008;20:113-122.
24. Frondin C, Lunardelli M.L. Ortogeriatrics un modello di assistenza ai pazienti anziani con frattura di femore. *It. J. Med.* 2010;4:105-110.
 25. Aw D, Sahota O. Orthogeriatrics Moving Forward *Age and Ageing* 2014; 43: 301-305
 26. Dae Hyun K, Kim C.A, Placide S, Lipsitz L. A, Marcantonio E.R., Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review *JAMA* 2016;165:150-160.
 27. Genter D, Gourin C.G. Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly *Head and Neck* 2015;37:685-693.
 28. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010;210:901-908.

Non-commercial use only

Il paziente candidato ad intervento chirurgico a rischio trombo-embolico

Roberta Re, Mauro Campanini

Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Universitario Maggiore della Carità, Novara, Italia

Introduzione

Nonostante i progressi significativi nella prevenzione e nel trattamento del TEV, l'embolia polmonare rimane la più comune causa evitabile di morte in ospedale,¹⁻⁵ misure profilattiche efficaci e sicure sono disponibili per la maggior parte dei pazienti ad alto rischio,⁶⁻⁹ e numerose linee guida evidence-based sono state pubblicate per la prevenzione del TEV¹⁰⁻¹² sia in ambito medico che chirurgico, nonostante ciò una adeguata tromboprofilassi non viene offerta a un gran numero di pazienti¹³⁻¹⁹ o per contro viene effettuata sebbene non sia necessario.

Utilizzando le linee guida ACCP per la stratificazione del rischio si calcola che il 15% di coloro che sono stati ricoverati in chirurgia è a rischio moderato, il 24% è a rischio alto, mentre addirittura il 17% è a rischio molto alto per TEV.

In assenza di profilassi l'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatica varia dal 15 al 60% in pazienti chirurgici ospedalizzati^{10,20} in particolar modo nella chirurgia generale ed ortopedica. La variabilità di tale dato è molto ampia perché riflette casistiche spesso eterogenee o in pazienti in studi non recenti che spesso effettuavano indagini diagnostiche mirate per cui venivano considerate anche trombosi limitate, silenti e di modeste estensioni.

L'incidenza di TVP sintomatica in assenza di profilassi è circa il 4% in chirurgia ortopedica maggiore e dal 3 al 6% nella chirurgia generale a medio-alto rischio, mentre l'embolia polmonare fatale è stata sti-

mata essere 0,1-0,8% nei pazienti sottoposti a chirurgia generale elettiva, da 2 a 3% in pazienti che affrontano la sostituzione totale elettiva dell'anca, e da 4 a 7% dei pazienti sottoposti a un intervento chirurgico per una frattura.^{10,11}

Diverse strategie per migliorare l'uso di tromboprofilassi hanno dimostrato di essere efficaci, in particolar modo gli alert elettronici computerizzati, le indicazioni fornite in moduli prestampati e i protocolli condivisi con gli uffici qualità e la gestione del rischio clinico non solo sotto forma di programmi educazionali ma anche con verifiche mediante audit clinico.

Fattori di rischio per TEV

I fattori di rischio per lo sviluppo di TEV nei pazienti chirurgici sono solo parzialmente simili a quelli del paziente medico, oltre alle caratteristiche proprie di ogni paziente mediche (ad esempio, malattie cardiache, infezioni, malattie infiammatorie, ictus recente) bisogna tenere conto del tipo e l'entità dell'intervento chirurgico e il motivo per cui viene effettuato, la durata della degenza ospedaliera, l'immobilità o la presenza di sepsi, l'obesità, una storia di precedente di TEV o il cancro, a cui si aggiungono la presenza di un catetere venoso centrale, la gravidanza o il post-partum, e gli stati di ipercoagulabilità ereditarie o acquisite tipo e, non per ultimo, la durata dell'intervento chirurgico e dell'anestesia.²¹⁻³⁴ Le caratteristiche chirurgiche insieme a quelle del paziente fanno sì che il paziente venga assegnato ad una specifica classe di rischio e in base a ciò venga promossa o meno una determinata profilassi.¹¹

Fino al 2008 e quindi anche nelle precedenti LG ACCP la valutazione del rischio era generalmente basata sul tipo di procedura chirurgica (inteso come basso rischio per la chirurgia minore in assenza di altri fattori di rischio, rischio moderato per la chirurgia generale laparotomica o chirurgia gineco-urologica e ad alto rischio la chirurgia ortopedica maggiore. Più recentemente è risultato indispensabile contemplare una valutazione più omogenea del paziente tenendo conto dei fattori di rischio contingenti ed acquisiti tenendo quindi ben presenti le caratteristiche cliniche del paziente e le comorbilità.

Corrispondente: Roberta Re, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Universitario Maggiore della Carità, Novara, Italia.
E-mail: roberta.re@tin.it

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

© Copyright R. Re e M. Campanini, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):40-48

Le linee guida ACCP 2012 hanno preso in considerazione dei RMA (risk assessment models) che propongono un approccio più complesso in quanto vengono valutate numerose variabili che danno origine ad un punteggio finale che definisce il rischio individuale del paziente. I due modelli proposti sono il Caprini score e quello di Rogers, quest'ultimo più ampiamente utilizzato in ambito anestesiológico e maggiormente focalizzato sul tipo di intervento chirurgico.

Alcuni limiti sono comunque presenti intrinsecamente in questi score; innanzitutto la complessità (il Caprini comprende 37 fattori), l'essere limitatamente validati, l'utilizzare item che potrebbero generale confusione come ad esempio la valutazione di alcune diatesi trombofiliche o il dosaggio dell'omocisteinemia che oltre a necessitare di dover essere contestualizzato per essere correttamente interpretato potrebbe in alcuni casi indurre i medici ad effettuare dosaggi a "tappeto" nella popolazione da sottoporre ad intervento chirurgico.

L'indubbio vantaggio è il poter suddividere i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche in gruppi di rischio; per il Caprini abbiamo 4 classi di rischio: molto basso, basso, moderato, alto³⁵⁻³⁸ che ovviamente corrispondono a diverse percentuali di rischio di TEV. Lo score di Rogers invece suddivide i pazienti in 3 classi di rischio: rischio molto basso (>7), basso (tra 7 e 10) e moderato-elevato (se >10).

Riteniamo importante ricordare che questi score sono molto meno efficaci nel valutare il rischio di TEV nella chirurgia ortopedica nel quale il "peso" del rischio rimane soprattutto legato al tipo di intervento chirurgico (chirurgia "maggiore" oppure "non maggiore").

I pazienti sottoposti a chirurgia generale e addominale-pelvica sono stati definiti a rischio molto basso se hanno un punteggio Caprini 0 (o se sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva con un punteggio Caprini 0-2) o score di Rogers <7; il loro rischio di TEV in assenza di profilassi è stimato <0,5% per cui si consiglia di non utilizzare profilassi farmacologica (Grado 1 B) o meccanica (grado 2 C) ma solo di favorire una precoce mobilizzazione.

I pazienti sottoposti a chirurgia generale e addominale-pelvica a basso rischio hanno un punteggio Caprini tra 1 e 2 (o se sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva un punteggio Caprini di 3-4), o score di Rogers 7-10; il loro rischio per il TEV in assenza di profilassi è stimato a circa del 1,5%; in questi pazienti si suggerisce profilassi meccanica preferibilmente con compressione pneumatica intermittente (grado 2C).

I pazienti sottoposti a chirurgia generale e addominale-pelvica a rischio moderato sono stati definiti come quelli con un punteggio Caprini di 3 a 4 (o di quelli sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva con un punteggio Caprini 5-6) o di Rogers >10; il loro rischio per il TEV in assenza di profilassi è stimato di circa il 3%, in questi pazienti si suggerisce EBPM o

ENF a dosi profilattiche (grado 2B) o profilassi meccanica preferibilmente con ICP.

I pazienti sottoposti a chirurgia generale e addominale-pelvica sono definiti ad alto rischio se hanno un punteggio Caprini di 5 o più (o quelli sottoposti a chirurgia plastica e ricostruttiva con un punteggio Caprini di 7-8); il loro rischio di TEV in assenza di profilassi è stimato circa 6%, in questi pazienti si raccomanda profilassi farmacologica con EBPM o ENF a dosi profilattiche (grado 1 B) aggiungendo se possibile profilassi meccanica con calze elastiche o ICP (Grado 2 C).^{11,39,40}

E' comunque importante ricordare che la profilassi farmacologica riduce notevolmente il rischio di TEV anche nei pazienti ad alto rischio ma non lo azzerava.

I pazienti ad alto rischio trombotico candidati a profilassi farmacologica ma che sono anche ad alto rischio emorragico sia per problematiche chirurgiche che per caratteristiche proprie del paziente stesso dovrebbero ricevere profilassi meccanica (preferibilmente con ICP, grado 2 C) e solo successivamente (quando possibile) introdurre la profilassi farmacologica.

Il rischio emorragico nei pazienti chirurgici non viene calcolato utilizzando score specifici che, sebbene con i molti limiti conosciuti, sono attualmente in uso nel paziente medico o nella fibrillazione atriale. Per cui bisognerà tenere conto delle caratteristiche del paziente (es piastrinopenia, epatopatia, varici, ulcera peptica, recente sanguinamento...) e delle caratteristiche chirurgiche dell'intervento effettuato (Tabella 1 e Figura 1).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti sottoposti a chirurgia addominale o toracica elettiva minore sono considerati a basso rischio. Tuttavia, in alcune discipline chirurgiche il rischio di TEV rimane meno preciso perché non ci sono studi clinici randomizzati che dimostrano l'efficacia di una particolare forma di profilassi TEV (a differenza ad esempio dei molteplici studi riguardo alla chirurgia ortopedica), questi includono la chirurgia vascolare, la chirurgia laparoscopica, l'artroscopia del ginocchio in assenza di un intervento chirurgico più complicato, il trauma isolato di un arto inferiore, la chirurgia della colonna vertebrale di elezione (ad esempio, la fusione spinale⁴¹), la chirurgia di spalla e del gomito⁴² e la chirurgia podiatrica e del tendine di Achille.¹¹

Di fondamentale importanza tenere presente che la forma chirurgica ormai diffusamente emergente ovvero la chirurgia laparoscopica ha ancora aspetti non del tutto chiari riguardo tempi e modi della profilassi del TEV. Essa offre sicuramente indubbi vantaggi come minor danno tissutale e una precoce mobilizzazione, per contro generalmente è necessario per operare creare pneumoperitoneo che incrementa la stasi venosa oltre alla necessità di utilizzare la posizione di Trendelenburg per facilitare l'intervento stesso. E' necessario tenere presente che spesso beneficia di interventi laparoscopici

o con metodica robotica una ampia fetta di popolazione chirurgica molto eterogenea per caratteristiche cliniche e per patologie chirurgiche stesse, inoltre è possibile effettuare con questa metodica interventi di chirurgia oncologica caratterizzati dai rischi trombotici legati alla patologia stessa veramente molto elevati. E' infatti noto che la chirurgia oncologica ha un rischio di TVP 2x e un rischio di morte per EP 3x rispetto ai pazienti sottoposti a procedure chirurgiche analoghe (es colectomia) ma non per cause neoplastiche.^{43,44}

Una nota a parte merita la chirurgia bariatrica, infatti il paziente chirurgico obeso (definito da un BMI >30 kg/m²), di base è considerato da moderato ad alto rischio di TEV in quanto l'obesità stessa è un fattore di rischio per TEV, tale rischio è quindi nettamente incrementato se tali pazienti sono candidati ad un intervento di chirurgia bariatrica.^{36,45} Partendo dal dato scientifico che l'obesità stessa aumenta la clearance degli anticoagulanti alcuni studi clinici hanno valutato come l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare ad alte dosi (ovvero in doppia somministrazione giornaliera es paz >100 kg enoxaparina 40 mg x 2 o >150 kg 60 mg x 2; oppure enoxaparina 0,5 mg pro kg) risultasse più efficace pur mantenendo un buon livello di sicurezza.⁴⁶

Tabella 1. Rischio di sanguinamento periprocedurale in base al tipo di intervento chirurgico.

Rischio di sanguinamento periprocedurale

Alto rischio	Aneurisma aorta addominale Chirurgia maggiore (interventi della durata di 45 min) Chirurgia ortopedia protesica (anca e ginocchio) Bypass aortocoronarico Agobiopsia eco guidata Interventi di cardiocirurgia Laminectomia Biopsia renale Interventi di chirurgia oncologica Polipectomia, trattamento di varici, sfinterotomia biliare Resezione prostatica trans ureterale Chirurgia vascolare e chirurgia generale
Basso rischio	Intervento per ernia addominale Isterectomia Dissezione linfonodi ascellari Broncoscopia + biopsia Intervento di tunnel carpale Cataratta e chirurgia oftalmica Rimozione CVC Colectomia Biopsia colecisti, prostata, tiroide, mammella, linfonodi e cute Endoscopia+ biopsia, enteroscopia, stent biliari/pancreatici senza sfinterotomia Chirurgia emorroidaria Intervento per idrocele Atroscopia Angiografia non coronarica Posizionamento PM e ICD Estrazione dentaria

Tratto da: Spyropoulos AC, Douketis JD. *Blood* 2012;120:2954.

Each Risk Factor Represents 1 Point

- Age 41-60 years
- Minor surgery planned
- History of prior major surgery (< 1 month)
- Varicose veins
- History of inflammatory bowel disease
- Swollen legs (current)
- Obesity (BMI > 25)
- Acute myocardial infarction
- Congestive heart failure (< 1 month)
- Sepsis (< 1 month)
- Serious lung disease incl. pneumonia (< 1 month)
- Abnormal pulmonary function (COPD)
- Medical patient currently at bed rest
- Other risk factors _____

Each Risk Factor Represents 3 Points

- Age over 75 years
- History of DVT/PE
- Family history of thrombosis***
- Positive Factor V Leiden
- Positive Prothrombin 20210A
- Elevated serum homocysteine
- Positive lupus anticoagulant
- Elevated anticardiolipin antibodies
- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Other congenital or acquired thrombophilia

If yes:
Type _____

***most frequently missed risk factor**

Each Risk Factor Represents 2 Points

- Age 60-74 years
- Arthroscopic surgery
- Malignancy (present or previous)
- Major surgery (> 45 minutes)
- Laparoscopic surgery (> 45 minutes)
- Patient confined to bed (> 72 hours)
- Immobilizing plaster cast (< 1 month)
- Central venous access

Each Risk Factor Represents 5 Points

- Elective major lower extremity arthroplasty
- Hip, pelvis or leg fracture (< 1 month)
- Stroke (< 1 month)
- Multiple trauma (< 1 month)
- Acute spinal cord injury (paralysis)(< 1 month)

For Women Only (Each Represents 1 Point)

- Oral contraceptives or hormone replacement therapy
- Pregnancy or postpartum (<1 month)
- History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant

Total Risk Factor Score

J Caprini Dis Mon 2005;51:70-78.

Figura 1. Rischio di sanguinamento periprocedurale definito dal rischio dato dall'intervento chirurgico in se e dalle caratteristiche proprie del paziente.

Anche per quanto riguarda fondaparinux è verosimile che la dose di 2,5 mg possa essere adeguata sebbene in uno studio di chirurgia bariatrica (quindi in una popolazione selezionata di pazienti con BMI >45) sia stata utilizzata una dose di 5 mg/die che ha dimostrato buona efficacia (sia clinica sia in termini di inibizione del fattore X) con un target di sicurezza analogo al comparator (enoxaparina 40 mg x 2 post operatorio, studio EFFORT).⁴⁷ Per quanto riguarda i DOAC le sottopopolazioni degli studi clinici hanno evidenziato come i pesi estremi ed in particolar modo gli obesi avessero un profilo di sicurezza ed efficacia simile alla popolazione complessiva (alcuni pazienti erano caratterizzati da un BMI >40 o da peso >150 kg); nello specifico nella chirurgia ortopedica negli studi Record 1-4 sono stati trattati 37% dei pazienti con BMI >30 (32,2% con BMI tra 30 e 39 e il 3,6% con BMI >40 circa 445 pazienti grandi obesi), nel REMODEL e RENOVATE il 32,1% erano obesi (BMI >30). Dal punto di vista puramente farmacocinetico si è vista variazione sulla concentrazione plasmatica al massimo del 25% o 30% che non condiziona l'efficacia clinica ed il rischio emorragico per cui non viene consigliata nessuna variazione posologica, questo verosimilmente avviene in virtù del basso volume di distribuzione e dell'alto legame con le proteine plasmiche che fa sì che tali farmaci siano per lo più a disposizione nello spazio intravascolare.⁴⁸⁻⁵⁶

Metodi di profilassi

La profilassi si effettua con metodi farmacologici e/o meccanici (calze a compressione graduata e compressione pneumatica intermittente), che hanno efficacia e sicurezza differenti. In generale, il metodo preferito della profilassi dipende il rischio di TEV post-operatorio come indicato dal punteggio Caprini o di Rogers.

La deambulazione precoce è sempre consigliata in tutti gli interventi ed è la scelta preferita nei pazienti chirurgici a bassissimo rischio di TEV mentre i metodi meccanici sono da preferire nei pazienti con una controindicazione alla profilassi farmacologica e nei pazienti chirurgici a basso rischio; la profilassi farmacologica è preferibile nei pazienti chirurgici a rischio di TEV da moderato in su. La terapia combinata (farmacologico + metodi meccanici (compressione pneumatica intermittente di preferenza rispetto alle calze a compressione graduata) possono essere considerati nei pazienti chirurgici ad alto rischio di TEV (ad esempio, la chirurgia oncologica o con fattori di rischio multipli aggiuntivi).

I mezzi meccanici sono sicuramente graditi se ci sono problematiche emorragiche perché non interferiscono con l'emostasi ma non sono scevri da complicanze (es se il paziente soffre di gravi vasculopatie agli arti inferiori o di lesioni trofiche cutanee o traumatismi

agli arti), inoltre è necessario (in particolar modo per ICP) che il presidio venga applicato correttamente e per il tempo congruo (almeno 18 h). Per quanto riguarda l'efficacia essi riducono fino al 60% il rischio di TVP rispetto a nessun intervento ma i risultati sono molto meno soddisfacenti per quanto riguarda il rischio di EP o di morte.^{57,58}

Per quanto riguarda le calze a compressione graduata non molti studi randomizzati hanno valutato l'efficacia di calze a compressione graduata (GCS) nella popolazione chirurgica,^{27,59-63} esse sono efficaci nel prevenire trombosi venosa profonda, ma generalmente sono meno efficaci di agenti farmacologici. Tuttavia, GCS quando sono combinate con altri metodi di profilassi sembrano migliorare la prevenzione di TVP.

Dagli studi clinici sebbene in alcuni casi ci siano dei risultati contrastanti, si è dimostrato che IPC è stata più efficace rispetto a CGS nei pazienti senza la profilassi farmacologica nel ridurre TVP e PE senza alcun effetto sulla mortalità.⁶⁴

I farmaci maggiormente utilizzati e studiati sono l'ENF, le LMWH e il fondaparinux. I primi studi sull'efficacia delle eparine risalgono agli anni 70 e hanno dimostrato che si riduceva il TEV in particolare anche a carico dell'EP sintomatica e fatale.⁶⁵

In generale, le LMWH e il fondaparinux sono da preferire rispetto alla UFH non solo per la quantità di studi clinici che ne comprovano l'efficacia ma anche in relazione al minor rischio di complicazioni (in particolare la HIT) sebbene basse dosi di eparina non frazionata debbano essere prese in considerazione nei pazienti con insufficienza renale grave.

In chirurgia generale una metanalisi di 59 studi (8 confrontavano LMWH con placebo e 51 con ENF) ha dimostrato una riduzione del TEV sintomatico del 70% rispetto a placebo e una sostanziale equivalenza in termini di efficacia con ENF.⁶⁶ In chirurgia ortopedica maggiore invece le LMWH sono risultati superiori sia in chirurgia protesica d'anche che di ginocchio.²⁰

Per quanto riguarda il fondaparinux, esso è stato confrontato in chirurgia generale con dalteparina dimostrando efficacia e sicurezza comparabili.⁶⁷ In chirurgia ortopedica maggiore il fondaparinux è stato confrontato con enoxaparina con riduzione del rischio di TEV ma a discapito di un maggiore rischio emorragico.⁶⁸

ASA: Una meta-analisi un pò datata suggeriva che, rispetto al placebo, l'aspirina ha ridotto l'incidenza di TEV di circa il 20 per cento.⁶⁹ Tuttavia, altri studi suggeriscono che è meno efficace se confrontato con LMWH.⁷⁰⁻⁷³ Più recentemente uno studio multicentrico randomizzato e controllato ha rinnovato l'interesse per l'aspirina come agente profilattico nei pazienti chirurgici dopo sostituzione totale dell'anca (THR).⁷⁴ Tutti i pazienti hanno ricevuto 10 giorni di LMWH prima della randomizzazione; rispetto al LMWH, l'aspirina è stata associata con un tasso più basso di TEV che

non ha raggiunto la significatività statistica per la superiorità (0,3 contro 1,3 per cento). Questo studio è stato interrotto precocemente a causa del basso arruolamento e il basso numero di eventi che può spiegare perché una differenza di quattro volte i tassi di eventi tra i due gruppi non è stato segnalato come superiore.

Le linee guida ACCP 2012 comprendono l'aspirina nella lista dei agenti farmacologici per la trombofilassi che possono essere considerati per l'uso in pazienti sottoposti a sostituzione protesica totale dell'anca o artroplastica totale del ginocchio o per frattura dell'anca.²⁰ Tuttavia, l'indicazione al suo utilizzo non è stata sostenuta all'unanimità. L'aspirina comunque ricopre ancora un ruolo certo in una fetta molto limitata di pazienti ovvero in coloro in cui le EBPM o ENF siano controindicate o non disponibili e non sia possibile utilizzare i DOAC inoltre se è esplicito desiderio del paziente (grado 2 C) tenendo debitamente conto del rischio emorragico del paziente.

Può essere utile ricordare che in alcuni paesi con problematiche all'acquisto delle LMWH è stato utilizzato anche warfarin come alternativa in quanto la sua farmacocinetica ritardata consente di ottenere una sorta di coagulazione tardiva nei pazienti chirurgici, dopo intervento di anca o di ginocchio.

Un discorso a parte merita la neurochirurgia: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici randomizzati che ha valutato la profilassi TEV in pazienti sottoposti a neurochirurgia elettiva cranica ha stimato che per ogni 1000 pazienti che ricevono la profilassi con eparina verranno evitati 91 eventi di TEV.⁷⁵ Circa 35 di questi saranno TVP prossimale o PE, per contro, 7 emorragie intracerebrali e 28 sanguinamenti minori saranno il prezzo da pagare mentre l'utilizzo di un metodo meccanico di trombofilassi non porta con sé nessun rischio emorragico. È importante tenere presente tutto ciò ed eventualmente discuterne anche con i propri pazienti per scegliere l'opzione migliore.

Timing della profilassi (inizio e durata)

La profilassi idealmente deve essere iniziata durante il ricovero, prima o poco dopo l'intervento chirurgico in base alle caratteristiche emorragiche dell'intervento stesso e deve essere proseguita fino alla riduzione del rischio trombotico che varia in base al tipo di intervento stesso oltre alle caratteristiche del paziente.

La frequente osservazione che una quota considerevole di eventi TEV si sviluppa nei pazienti a domicilio e quindi a distanza di alcune settimane dall'ospedalizzazione ha messo in discussione i tempi di prosecuzione della terapia antitrombotica inizialmente confinati ai canonici 7-10 gg o come si pensava in precedenza per il solo periodo del ricovero: attual-

mente i ricoveri sono sempre più brevi e i pazienti sempre più complessi.^{11,76,77}

La somministrazione di trombofilassi con LMWH rispetto a warfarin in prossimità di un intervento chirurgico ha dimostrato una migliore efficacia in virtù della possibilità di assunzione più in prossimità dell'intervento stesso. È comunque necessario non somministrare il farmaco oltre le 4 ore per minimizzare il rischio emorragico;⁷⁸⁻⁸⁰ le LG di Chest 2012 consigliano negli interventi di Chirurgia Ortopedica maggiore la somministrazione di EBPM almeno 12 ore prima o dopo l'intervento piuttosto che 4 ore prima o dopo (grado 1 B).

Per quanto riguarda i tempi di prosecuzione della profilassi si parla sicuramente di profilassi prolungata per quanto riguarda la chirurgia oncologica nella quale è stato dimostrato in studi randomizzati che prolungare la durata del trattamento preventivo con LMWH fino a 4 settimane post chirurgico porta ad una riduzione significativa del TEV rispetto ad una sola settimana senza aumentare il rischio emorragico in modo significativo.⁸¹ La profilassi estesa per i pazienti con chirurgia oncologica è stato inoltre raccomandata nelle linee guida 2012 emesse dalla American College of Chest Physicians (ACCP), il National Comprehensive Cancer Network (NCCN), e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).^{82,83}

Rientrano tra coloro che possono giovare di profilassi estesa anche i pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (sostituzione totale dell'anca [THR], sostituzione totale del ginocchio [TKR] e la chirurgia per frattura dell'anca [HFS]); la durata ottimale della profilassi estesa è sconosciuta, ma di solito è oltre 10 giorni e generalmente fino a 28-35 giorni dopo chirurgia ortopedica maggiore. Le LMWH riducono il tasso di VTE senza eccessi sanguinamento⁸⁴⁻⁸⁸ e, come già detto, possono essere utilizzate per un periodo di tre o quattro settimane anche per pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia pelvica addominale per il cancro. Per la chirurgia ortopedica è raccomandata dal punto di vista farmacologico come prima scelta l'LMWH e come alternativa fondaparinux, ENF, DOAC (grado 2 B) o antagonisti vit K, ASA (grado 2 C).

Può essere utile ricordare che:

- In Nord America, enoxaparina è comunemente utilizzato nella dose di 30 mg due volte al giorno a partire 12 a 24 ore dopo l'intervento.
- In Europa, enoxaparina alla dose di 40 mg è iniziata 12 ore prima dell'intervento e viene somministrata una sola volta al giorno.

Ruolo dei DOAC nella prevenzione del TEV in chirurgia

Tre farmaci sono stati ampiamente studiati (in studi randomizzati ma anche in popolazioni real-life)

nella prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica maggiore: dabigatran, rivaroxaban e apixaban; al momento questi farmaci non hanno uno spazio significativo in altri ambiti chirurgici.

Per quanto riguarda Rivaroxaban, 2 studi sono stati effettuati su pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca. Il primo ha confrontato rivaroxaban 10 mg die con enoxaparina 40 mg sc a partire da 12 ore prima dell'intervento per 35±4 giorni (RECORD 1)⁸⁹ o con enoxaparina 40 mg una volta al giorno a partire da 12 ore prima dell'intervento per 12±2 giorni (RECORD 2);⁹⁰ in entrambi i casi si è dimostrata la superiorità di rivaroxaban nei confronti di enoxaparina in termini di efficacia senza differenze significative in termini di sicurezza.

Nella chirurgia protesica di ginocchio rivaroxaban 10 mg die è stato confrontato con enoxaparina 40 mg sc die a partire da 12 ore prima dell'intervento (RECORD 3) o con enoxaparina 30 mg sc x 2 die a partire da 12 ore prima dell'intervento (RECORD 4) effettuata per 12±2 giorni.^{91,92} Anche in questo caso si è dimostrata la superiorità di rivaroxaban nei confronti di enoxaparina in termini di efficacia senza differenze significative in termini di sicurezza.

Un'analisi combinata dei quattro studi di fase III è stata effettuata confrontando rivaroxaban 10 mg die con enoxaparina (o 40 mg/die o 30 mg due volte al giorno) per la tromboprofilassi dopo chirurgia protesica dell'anca o del ginocchio⁹³ evidenziando che rivaroxaban è stato associato ad un numero significativamente inferiore di eventi sintomatici TEV e di mortalità per tutte le cause (odds ratio 0,48; IC 95% 0,30-0,76)

Per quanto riguarda Dabigatran, somministrato a pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio alla dose raccomandata di 150 mg o 220 mg una volta al giorno, è risultato non inferiore a enoxaparina (40 mg die) per la profilassi TEV dopo o artroplastica totale dell'anca o di ginocchio, con un profilo di sicurezza simile mentre, nello studio RE-MOBILIZE⁴⁸ l'end point di non inferiorità non è stato raggiunto con il confronto con enoxaparina 30 mg bid. Nei pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione totale del ginocchio (studio RE-MODEL) dabigatran 150 mg o 220 mg die è stato confrontato con enoxaparina 40 mg sc die a partire da 12 ore pre-operatorio⁴⁹ (per dabigatran la prima dose quattro ore dopo l'intervento è stata di 75 mg e successivamente 150 mg; oppure 110 mg seguita da 220 mg); in questo caso dabigatran ha raggiunto la non inferiorità rispetto a enoxaparina per la prevenzione della TEV e la riduzione di tutte le cause di mortalità.

Gli studi RE-NOVATE I e II hanno confrontato dabigatran 150 mg die o 220 mg die 4 h dopo l'intervento chirurgico di sostituzione totale dell'anca con enoxaparina 40 mg una volta al giorno a partire da 12

ore prima dell'intervento,⁵⁰ in entrambi i trattamenti protratti per 28-35 giorni è stata dimostrata la non-inferiorità *versus* enoxaparina, con tassi di sanguinamento simili.

Apixaban - nello studio ADVANCE-1 è stato confrontato apixaban 2,5 mg x 2 die *versus* enoxaparina 30 mg x 2 sc/die per la tromboprofilassi dopo la sostituzione di ginocchio per la durata di 10-14 gg ma apixaban non ha soddisfatto i criteri prespecificati di non inferiorità, sebbene il suo uso è stato associato ad una minore incidenza di sanguinamento clinicamente rilevante.⁵² Nello studio ADVANCE-2 è stato confrontato apixaban 2,5 mg x 2 die *versus* enoxaparina 40 mg sc/die per la tromboprofilassi dopo la sostituzione del ginocchio per la durata di 10-14 gg e nello studio ADVANCE-3 è stato confrontato apixaban 2,5 mg x 2 die *versus* enoxaparina 40 mg die per la tromboprofilassi dopo la sostituzione dell'anca per la durata di 35 gg; in questi 2 casi apixaban ha evidenziato superiorità rispetto all'enoxaparina per l'end point di efficacia.⁵³⁻⁵⁵

In via di commercializzazione a breve, Edoxaban negli studi STARS J-V in pazienti sottoposti a sostituzione totale del ginocchio o protesi totale d'anca hanno confrontato edoxaban 30 mg/die rispetto a enoxaparina 20 mg bid⁵⁶ evidenziando un miglior profilo di efficacia antitrombotica (TVP e EP 5,1% *versus* 10,7%) ma con un profilo di sicurezza simile.

Sebbene i dati derivanti da review e metanalisi dimostrino effetti più favorevoli dei DOAC riguardo gli outcome di TEV sintomatico e EP non fatale oltre alla mortalità ci sono ancora dati contrastanti riguardo ai sanguinamenti; questo può essere attribuito alla variabilità degli studi clinici in cui ritroviamo differenze di dose, di timing di somministrazione e durata della profilassi. Ulteriori studi sono necessari per stabilire in corretto rapporto rischio beneficio in questa classe di farmaci e in questi pazienti.⁹⁴

Conclusioni

Dai dati fin qui presentati emerge l'importanza di una politica di gestione della profilassi antitrombotica nei pazienti medici e chirurgici. Questi progetti dovrebbero essere condivisi a livello istituzionale con il coinvolgimento delle strutture deputate alla gestione del rischio clinico e della qualità in modo da semplificare e uniformare gli atteggiamenti dei medici sempre partendo dall'imprescindibile principio di appropriatezza prescrittiva; sono anche necessari continui sforzi per rimanere al passo con gli aggiornamenti delle Linee Guida che derivano da studi scientifici e dalla pratica clinica oltre a mantenere alto il livello di attenzione sul singolo paziente non rendendo quindi la decisione della profilassi un puro atto meccanico.⁹⁵⁻⁹⁷

Bibliografia

- Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, et al. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007; 82:777.
- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78:849.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446.
- Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006;107:666.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162.
- Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:913.
- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490.
- Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005; 93:494.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387.
- Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165:341.
- Rahme E, Dasgupta K, Burman M, et al. Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip-or knee-replacement surgery. *CMAJ* 2008;178:1545.
- Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119:145.
- Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, et al. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. *Arch Intern Med* 2005;165:1458.
- Muntz J. Duration of deep vein thrombosis prophylaxis in the surgical patient and its relation to quality issues. *Am J Surg* 2010;200:413.
- Yngve Falck-Ytter, Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245.
- Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008;141:587.
- Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38:12.
- Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007;45:335.
- Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, et al. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: the AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:7.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415.
- Memtsoudis SG, Della Valle AG, Besculides MC, et al. Risk factors for perioperative mortality after lower extremity arthroplasty: a population-based study of 6,901,324 patient discharges. *J Arthroplasty* 2010; 25:19.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750.
- Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2006;4:915.
- Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004;2:2156.
- Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565.
- Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410.
- Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous throm-

- boembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3567.
35. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199:S3.
 36. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S.
 37. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 108:1072.
 38. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, et al. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients. *JAMA Surg* 2015;150:941.
 39. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1756.
 40. Kwon S, Meissner M, Symons R, et al. Perioperative pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 2011;213:596.
 41. Fang MC, Maselli J, Lurie JD, et al. Use and outcomes of venous thromboembolism prophylaxis after spinal fusion surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:1318.
 42. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J* 2013;95-B:70.
 43. Bozzato A. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. *Semin Resp Crit Care Med* 2012;33(2): 163-75.
 44. Kakkar Ak. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:239-43.
 45. Pryor HI 2nd, Singleton A, Lin E, et al. Practice patterns in high-risk bariatric venous thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc* 2013;27:843.
 46. Jignesh P. Patel. Anticoagulating obese patients in the modern era. *British Journal of Haematology*, 155;137-149
 47. Steele KE, Canner J, Prokopowicz G. The EFFORT trial: Preoperative enoxaparin versus postoperative fondaparinux for thromboprophylaxis in bariatric surgical patients: a randomized double-blind pilot trial *Surgery for Obesity and Related Diseases J* (2015) 00-00.
 48. Dagmar Kubitz Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects *Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. J Clin Pharmacol* 2007;47:218.
 49. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101:77.
 50. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178.
 51. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1.
 52. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594.
 53. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5:2368.
 54. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807.
 55. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487.
 56. Fuji Takeshi. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thrombosis Journal* (2015)13:27.
 57. Sachdeva a. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7); CD001484
 58. Morris RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Ann Surg* 2010;251:393.
 59. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:73.
 60. Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:887.
 61. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001484.
 62. Zareba P, Wu C, Agzarian J, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg* 2014;101:1053.
 63. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001484.
 64. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005258.
 65. International Multicenter Trial. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dose heparin. *Lancet* 1975;3:45-51
 66. Mismetti P. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
 67. Agnelli G. Randomized clinical trial of post operative fondaparinux versus perioperative dalteparin for preven-

- tion of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
68. Turpie GA. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40.
 69. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;309:1215.
 70. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, Hirsh J. Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009;146:142.
 71. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994;271:1780.
 72. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, et al. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:139.
 73. Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, et al. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2014;9:579.
 74. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:800.
 75. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2011;68:571.
 76. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, et al. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999;159:137.
 77. Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, et al. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003965.
 78. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2199.
 79. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952.
 80. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124:379S.
 81. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384.
 82. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:2189.
 83. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:714.
 84. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9.
 85. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001;135:858.
 86. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:720.
 87. Fisher WD, Agnelli G, George DJ, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. *Bone Joint J* 2013;95-B:459.
 88. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty-the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998;99:281.
 89. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765.
 90. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31.
 91. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776.
 92. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673.
 93. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011;105:444.
 94. Adam S, McDuffie J, Lachiewicz P, et al. Comparative Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Standard Thromboprophylaxis in Patients Having Total Hip or Knee Replacement: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2013;159:275.
 95. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969.
 96. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005;78:167.
 97. Schünemann HJ, Cook D, Grimshaw J, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:688S.

Concetto di *Ospedale snello, hospitalist e di co-management*

Ilario Stefani, Antonino Mazzone

U.O. Medicina Interna, Ospedale di Legnano, ASST Ovest Milanese, Milano, Italia

Introduzione

Negli ultimi anni, tra i temi di ricerca ricorrenti e studiati nell'ambiente sanitario, prevalgono quelli inerenti alla scelta dei modelli della gestione idonei ad affrontare le criticità dovute al contenimento della spesa, alla crescita della domanda e all'innalzamento qualitativo delle prestazioni.

Verso la fine degli anni '90 le aziende sanitarie hanno iniziato ad analizzare i processi produttivi. Si è compreso che il semplice controllo degli fattori in ingresso nella *black-box* che rappresenta l'azienda sanitaria non è sufficiente a garantire il raggiungimento degli obiettivi di qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione delle prestazioni sanitarie.

Sono stati sviluppati una serie di strumenti di analisi e progettazione dei processi clinici (Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali, Audit clinico) con l'obiettivo di allineare i comportamenti clinico professionali alle evidenze scientifiche, eliminando elementi di variabilità spesso presenti nei processi di cura delle diverse aziende sanitarie.

Una successiva area di lavoro è rappresentata dal miglioramento degli aspetti logistici e produttivi delle aziende sanitarie. In molti casi i problemi che impediscono di erogare cure rapide, sicure ed efficaci hanno a che fare più con questioni logistiche che con problemi di pertinenza clinica. Si pensi ad esempio alla mancanza di posti letto, ai ritardi nei tempi di attesa, ai pazienti collocati in setting assistenziali inappropriati, ai ritardi nella refertazione degli esami.

In secondo luogo appare importante riuscire a ottimizzare la macchina produttiva "ospedale", date le crescenti pressioni per un uso più efficiente delle risorse.

Una buona gestione delle aree produttive rappresenta una necessaria premessa per sviluppare nuovi modelli organizzativi dell'ospedale, ispirati al concetto dell'intensità delle cure e volti a superare il modello di allocazione e gestione delle risorse centrato sulle specialità cliniche e sulle Unità Operative a confini rigidi.

È in questo contesto che si è iniziato a parlare di gestione delle *operations* (funzioni d'impresa) in sanità. La teoria della gestione delle *operations*¹ nel settore delle aziende sanitarie riguarda sostanzialmente due aree: i) la logistica del paziente; ii) la logistica dei beni.

La logistica dei beni ha come obiettivo quello di assicurare un efficiente, appropriato e tempestivo flusso di materiali verso i processi di cura mentre la logistica del paziente persegue invece l'obiettivo di "ottimizzare la gestione dei flussi dei pazienti all'interno dell'ospedale, dal momento di primo accesso sino alla fase finale di dimissione e gestione del post-acuto".¹

Una definizione omnicomprensiva¹ di *operations management* applicata alla sanità fa riferimento alla disciplina che si occupa delle scelte riguardanti la gestione dei flussi logistici (beni e persone) e alla programmazione e controllo di tutti i processi produttivi a supporto dei percorsi di cura. L'obiettivo finale è quello di assicurare il coordinamento e la massima integrazione tra la logistica, le diverse aree produttive ospedaliere e i percorsi diagnostico terapeutici, garantendo efficaci processi clinico assistenziali senza sprechi di risorse.

Organizzazione delle unità produttive

Gli interventi riguardanti l'organizzazione delle unità produttive e finalizzati al miglioramento della logistica del paziente possono essere distinti in due categorie:

- *Micro-organizzativi*:
che agiscono su singole fasi e attività del complessivo percorso del paziente (ad esempio modifiche nel processo di accettazione e dimissione, riorganizzazione delle aree di attesa e nei sistemi di *triage*);
- *Macro-organizzativi*:
che modificano il percorso fisico del paziente attraverso la creazione di nuovi spazi e di nuovi percorsi.

Corrispondente: Antonino Mazzone, U.O. Medicina Interna, Ospedale di Legnano, ASST Ovest Milanese, Milano, Italia.
E-mail: antonino.mazzone@asst-ovestmi.it

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

©Copyright I. Stefani e A. Mazzone, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):49-53

Nel primo ambito va sicuramente segnalata la crescente applicazione, anche nelle aziende sanitarie, di logiche e approcci “*lean thinking*”.

I principi del *Lean Thinking*

Il “*Lean Thinking*” o “*Pensiero Snello*” rappresenta il modello organizzativo adottato nell’ambito della produzione Toyota. Il modello si basa sulla sequenzialità delle attività in linee di produzione² originate attraverso un confronto e dialogo fra gli operatori finalizzato a individuare la sequenza ottimale di produzione e all’eliminazione degli sprechi. In particolare il concetto di “organizzazione snella” si riferisce alla necessità di garantire una fluidità e continuità nell’erogazione dei prodotti, in modo da eliminare le attività senza valore aggiunto e gli sprechi presenti nella produzione e nell’organizzazione.

Il *Lean Management Model*,³ derivato dall’approccio *Lean Thinking* (pensiero snello), fonda la sua matrice originaria su contenimento delle inefficienze. Il *Lean Management Model* si traduce nella necessità di garantire un valore prioritario della tutela del diritto alla salute, erogando le migliori prestazioni attraverso un uso appropriato delle risorse disponibili, destinando quelle eventualmente risparmiate a investimenti nella qualità del servizio. Gli interventi alla base del *Lean Model* sono diretti non solo a ridurre i costi di gestione, ma anche a semplificare e a snellire i processi, riprogettando le strutture in maniera tale da tutelare il paziente da eventuali errori e danni dovuti al rischio o connessi a un’inidonea realizzazione di una specifica attività. La capacità di identificare ed eliminare gli sprechi insiti nei processi per creare valore, in termini di salute e soddisfazione del customer interno ed esterno, rappresenta la dimensione etica, strategica e operativa del modello di gestione *Lean*. Infatti, attraverso una serie di principi e strumenti, è diretto a creare un sistema olistico di relazioni fiduciarie tra individui (*Lean Organization*) e gruppo (*Lean network*) focalizzato sulle attese e bisogni dei pazienti.

Definizione e principi di *Lean*

Influenzato dal lavoro di Womack e Jones⁴ definiamo *Lean*, nell’ambito dell’assistenza sanitaria, come “impegno culturale di un’organizzazione ad applicare il metodo scientifico alla progettazione, realizzazione, miglioramento costante del lavoro affidato a gruppi di persone, portando a un aumento misurabile di valore per i pazienti e gli altri soggetti interessati”. *Lean* è un sistema operativo composto di principi che costituiscono la dinamica essenziale della gestione snella. Perdere uno qualsiasi di questi principi signifi-

ca perdere il pieno potenziale benefico del sistema a favore degli stakeholders.

Senza addentrarsi nella teoria di tale modello, che va oltre gli scopi di quest’articolo, vogliamo qui elencare 6 principi alla base della sua applicazione in ambito sanitario.³

Principio 1: *Lean* è atteggiamento volto al miglioramento continuo

Il miglioramento continuo ha il suo fondamento in un principio sviluppato da Edwards Deming. Il Ciclo di Deming è il fondamento di *Plan-Do-Study-Act* (PDSA), un principio centrale di approccio *Lean*.⁵ Il PDSA è un metodo scientifico applicato al lavoro quotidiano: la definizione di un’ipotesi esplicita e misurabile di come un processo possa essere migliorato, implementato e, in caso di miglioramento, rendendo il nuovo processo “lavoro standard”, fino al momento di un successivo miglioramento. In un’organizzazione che intende trasformare la sua cultura in un atteggiamento di miglioramento continuo, il senior management lascia la risoluzione dei problemi a chi è più vicino al processo focale, permettendo loro di osservare in prima persona il miglioramento delle prestazioni che il lavoro di gruppo può creare. Incoraggiamento, formazione e tempo rappresentano elementi essenziali in questo processo.

Principio 2: *Lean* è creazione di valore

L’assistenza sanitaria è per i pazienti; le risorse sanitarie, direttamente o indirettamente, devono essere utilizzate a beneficio dei pazienti. L’obiettivo principale di *Lean* e dell’assistenza sanitaria è quello di migliorare il valore per i pazienti. In questo modo dovrebbe beneficiarne anche i sanitari e gli altri stakeholders. Meno errori di terapia, minor numero d’infezioni nosocomiali, una migliore comunicazione all’interno del team per la cura di pazienti non sono solo benefici per i pazienti, ma anche per medici, infermieri, per l’organizzazione, i contribuenti e la comunità.

Le mappe flusso di valore sono uno strumento utilizzato per distinguere gli elementi essenziali di un processo che consuma o non contribuisce a creare valore. Una mappa del flusso del valore si differenzia da altre mappature di processo mediante la combinazione di flusso d’informazioni, di materiale e il flusso di persone.

Principio 3: *Lean* è unità d’intenti

Poiché le organizzazioni sanitarie sono sistemi complessi è difficile per il personale conoscere quali compiti sono più importanti. *Lean* chiarisce le priorità e guida il personale nel lavoro di miglioramento. Un ruolo del senior management in chiave *Lean* è dare le

priorità e comunicare un piccolo numero di obiettivi strategici che sono rilevanti in tutta l'organizzazione e che hanno la possibilità di rafforzare l'organizzazione e creare valore per gli stakeholders in modo chiaro.

Principio 4: *Lean* è rispetto per le persone che fanno il lavoro

Un sistema di leadership e di gestione *Lean* si differenzia da un sistema gerarchico in cui i manager di livello superiore e supervisor dicono al personale di livello inferiore che cosa fare e come farlo. Questa è forse la più grande sfida che l'implementazione di un sistema *Lean* pone in molte organizzazioni. *Lean* trasforma la leadership in senso bottom-up, con prima linea i lavoratori che fanno gran parte della attività innovativa e i manager confidano nella loro capacità di farlo e li sostengono. La gestione deve compiere particolari sforzi per creare un ambiente sicuro per l'innovazione. Alla guida di una trasformazione snella dell'organizzazione si richiedono costanza e l'umiltà. Tutti questo può avvenire solo in una cultura di rispetto.

Principio 5: *Lean* è "Visivo"

Centri "Visivi" di monitoraggio sono posti all'interno di un ospedale o di una clinica *Lean*. Questi centri di monitoraggio sono schermi informativi montati sui muri in aree riservate agli operatori. Il loro scopo è molteplice: presentare dati riguardanti le prestazioni, fornire un luogo dedicato per ogni membro del personale per comunicare un problema che ha bisogno di attenzione o vuole esporre un'idea miglioramento, favorendo una cultura della trasparenza.

Principio 6: *Lean* è flessibilità

I processi sono progettati per produrre i risultati attesi. Che cosa succede se i risultati non sono ottimali o indicano attesa inutile, perdita di produttività, tassi di errore inspiegabili, insoddisfazione personale? La chiave per il miglioramento è determinare la causa principale delle carenze e rimuoverla attraverso la riprogettazione. Questa è l'essenza del *Lean*: prendere processi di lavoro non standard e trasformarli in processi standard che migliorano le prestazioni e poi continuare a migliorare la progettazione di lavoro standard attraverso PDSA.

Rispetto agli interventi macro-organizzativi le strutture ospedaliere tendono verso modelli basati sul concetto dell'intensità delle cure. Il termine "ospedale per intensità di cura" è utilizzato per indicare modelli organizzativi profondamente differenti. L'idea comune è quella di superare il modello di allocazione e gestione delle risorse strutturali centrato sulle specialità cliniche e sulle unità organizzative rigide che risultino ineffi-

cienti da un punto di vista produttivo o inadeguate a garantire l'integrazione clinico-professionale.

L'*Hospitalist*

Per quanto concerne la logistica del Paziente, l'obiettivo di massima capacità produttiva delle singole unità può essere approcciato con la filosofia *Lean*, mentre l'ottimizzazione della gestione dei flussi dei pazienti all'interno delle strutture ospedaliere (dal momento di primo accesso sino alla fase finale di dimissione e gestione del post-acute) può essere inquadrata nella logica dell'intensità di cura.

Alla luce di questi presupposti emerge visibilmente la necessità di un professionista medico in grado di governare la transizione del paziente all'interno di tali flussi, assumendo il ruolo di seguire come responsabile il percorso assistenziale del paziente ospedalizzato. Questo medico ha due compiti sostanziali, strettamente interdipendenti: quello di "mantenere i rapporti" con il paziente e con i colleghi (il medico di famiglia e gli "specialisti" ospedalieri) evitando la deriva della disumanizzazione tecnologica, e quello di coordinare e supervisionare il percorso clinico al fine di impiegare al meglio le risorse.

Questo ruolo trova una formale definizione in ambito statunitense in quella che la società di Hospital Medicine (SHM), in una offre sul suo sito web,⁶ descrivendo il campo dell'Hospital Medicine come segue: "Una specialità medica dedicata alla globale assistenza medica dei pazienti ricoverati".

I praticanti di Hospital Medicine, gli "hospitalists", s'impegnano nella cura clinica, l'insegnamento, la ricerca o la leadership nel campo della medicina generale in ospedale. Oltre alla gestione dei problemi clinici di fase acuta del paziente questi professionisti lavorano per migliorare le prestazioni di ospedali e sistemi sanitari, occupandosi di numerosi aspetti oltre quelli della cura del paziente, come l'impiego di tecniche di miglioramento della qualità e di processo, la collaborazione, la comunicazione e il coordinamento con tutto il personale sanitario, il passaggio del paziente all'interno dell'ospedale attraverso differenti setting assistenziali.

Wachter e Goldman⁷ hanno definito un *hospitalist* come uno specialista in regime ospedaliero, responsabile della gestione della cura di pazienti ricoverati allo stesso modo di come i medici di Medicina Generale (PCP) sono responsabili della gestione della cura di pazienti sul territorio.

In un precedente articolo⁸ abbiamo esaminato le forze che hanno promosso l'ascesa dell'*hospitalist*, i risultati ottenuti con questo nuovo tipo di provider sanitario e i problemi manifestatisi con la sua introduzione e le peculiarità di tale figura nel nostro ambito nazionale.

Fra i modelli organizzativi descritti in letteratura in ambito italiano prevale quello della creazione di una figura specifica di *hospitalist*, che lavora stabilmente all'interno dell'ospedale e si dedica all'assistenza di pazienti ricoverati in una certa Divisione (più spesso, ma non esclusivamente, chirurgica) affetti da determinate patologie.^{9,10}

La nuova cultura sistemica operante nella Medicina moderna vede gli interventi di assistenza al paziente ospedalizzato come parti di un continuo indissolubile, definendo in modo condiviso i ruoli e le competenze per una corretta impostazione delle strategie terapeutiche e dell'organizzazione dei percorsi sanitari.

E' necessaria una collaborazione polispecialistica e multidisciplinare, poiché la maggior parte dei pazienti acuti è spesso affetta da polipatologie. In tale contesto la Medicina Interna svolge un ruolo fondamentale. La comprensione delle problematiche cliniche e gli strumenti metodologici che le sono propri consentono di affrontare, sia sul piano diagnostico sia a livello terapeutico, le sfide della medicina moderna, con un approccio olistico e multidisciplinare e una visione a tutto campo.¹¹ La considerazione unitaria del paziente, per la diagnosi e la cura, la complessità nella gestione dell'assistenza possono essere sostenute dal Medico Internista, capace di svolgere un'azione di coordinamento e di cooperazione fra le diverse parti che agiscono per ambiti di specializzazione settoriale.

Il *co-management*

La crescente complessità del processo assistenziale nei pazienti ricoverati nel reparto di chirurgici, in larga parte legato all'aumento dell'età e della loro comorbidità richiede un ripensamento del tradizionale processo di cura a favore di un modello in cui uno specialista in medicina interna sia integrato all'interno della Divisione Chirurgica, facendosi carico delle problematiche di ordine medico del paziente. Gli anziani e le persone con comorbidità sono a maggior rischio di complicanze e sarà più probabile possano beneficiare di una gestione condivisa.

L'applicazione di questi presupposti concettuali induce a riprogettare un'organizzazione nella quale la responsabilità complessiva dell'indicazione diagnostica e terapeutica ospedaliera sia affidata a equipe mediche polispecialistiche, coordinate da un medico *Internista-Hospitalist* dotato di esperienza, strumenti efficaci e competenza. Ogni unità può essere composta di medici con competenze complementari definite sulla base delle caratteristiche prevalenti dei pazienti, della dotazione di personale e di modelli organizzativi. Ogni unità medica si organizza per gestire in co-gestione (*co-management*) le patologie multiple attraverso accordi e introduzione di competenze anche di discipline diverse

da quella specifica (ad es. inserimento di competenze internistiche nei reparti chirurgici quali Ortopedia, Neurochirurgia, Chirurgia vascolare).

Anche nella fase di dimissione la figura dell'*Internista-Hospitalist* può svolgere un ruolo di riferimento, supportata da figure professionali infermieristiche "esperte" nella pianificazione dei bisogni assistenziali del paziente.¹²

Un esempio di tale modello è rappresentato dalle esperienze condotte presso l'Ospedale di Niguarda di Milano⁹ che documentano i risultati di un modello di *co-management* attuato mediante l'introduzione di un internista esperto nell'organico della Divisione di Ortopedia (38 ore/settimana, distribuite su 5/6 giorni la settimana) con il compito di valutare i pazienti ricoverati e di gestirne le problematiche mediche.

I risultati hanno documentato una riduzione, seppure non significativa, dei giorni di degenza con un minore numero di trasferimenti in altri reparti internisti o ad alta intensità di cura; una netta riduzione degli esami radiologici richiesti, degli esami biochimici e delle consulenze specialistiche. Si sono inoltre ridotte alcune complicanze associate alla qualità della cura prestata (scompenso metabolico, insufficienza respiratoria, TVP ed embolia polmonare, sepsi postoperatoria) nonché alcuni indicatori di processo (adeguatezza della profilassi antibiotica). Sono stati anche presi in esame i costi assistenziali, che sono stati notevolmente ridotti.

Il modello di *co-management* dei pazienti chirurgici si riferisce alla cura del paziente in cui il medico di medicina interna valuta ogni giorno problemi acuti, considera le comorbidità mediche, comunica con i chirurghi e facilita la transizione di cura del paziente nei differenti setting assistenziali.¹³ I vantaggi del *co-management* includono un aumento dei trattamenti basati sulle evidenze e un minore tasso di riammissione a 6 mesi;¹⁴ un minor numero di trasferimenti in reparto di terapia intensiva, meno complicanze peroperatorie e un aumento della probabilità di dimissione al domicilio.¹⁵

La crescita di competenze nella cura dei pazienti chirurgici da parte dei medici internisti pone il problema di una formazione adeguata, per la quale le società Scientifiche di ambito internistico, e in particolare la FADOI per la visione organizzativa e l'esperienza formativa che la caratterizzano, devono svolgere un ruolo di primo piano. Tuttavia i dati attualmente disponibili non sono conclusivi per una superiorità del modello di *co-management* rispetto alla tradizionale gestione specialistica del paziente chirurgico complesso ed è stato proposto¹⁶ uno studio per la definizione evidence-based dei risultati di tale approccio.

In sintesi il *co-management* dei pazienti chirurgici da parte dei medici internisti è in aumento. Per soddisfare questa esigenza la formazione in medicina in-

terna dovrebbe includere la gestione medica dei pazienti chirurgici; sono chiaramente necessari successivi studi prospettici di co-gestione dei pazienti complessi afferenti a specialità chirurgiche diverse per definire i possibili vantaggi derivanti dall'applicazione di tale modello organizzativo.

Bibliografia

1. Bensa G, Giuseppe I, Villa. "La gestione delle Operations in ospedale" in F. Lega et al. (a cura di) *L'ospedale tra presente e futuro: Analisi, diagnosi e linee di cambiamento per il sistema ospedaliero italiano*, Milano Egea, (2010).
2. Nicosia F. *Il nuovo ospedale è snello*; F. Angeli, 2008.
3. Toussaint JS, Berry LL. The Promise of Lean in Health Care *Mayo Clin Proc.* January 2013;88(1):74-82.
4. Womack J, Jones D. *Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*. 2nd ed. New York, NY: Free Press; 2003.
5. Moen R, Norman C. Evolution of the PDCA Cycle. <http://pkpinc.com/files/NA01MoenNormanFullpaper.pdf>. Accessed June 7, 2012.
6. Society of Hospitalist Medicine; "Definition of a Hospitalist and Hospital Medicine", approved November 4, 2009, available at www.hospitalmedicine.org
7. Wachter RM, Goldman L. "The Emerging Role of 'Hospitalists' in the American Health Care System," *New England Journal of Medicine*, 334, no. 7 (August 15, 1996): p. 514.
8. Stefani I, Mazzone A. L'Hospitalist; *QUADERNI - Italian Journal of Medicine* 2015; volume 3:563-566.
9. Baticci F, Brivio M, Bevilaqua L, et al. Il comanagement chirurgico e internistico in Ortopedia: esperienza preliminare; *QA 2010 - Volume 20 Numero 1*: pp. 5-10.
10. Colombo F. Il medico internista e l'Ortopedia: quali competenze, quali modelli? *Italian Journal of Medicine* (2010) 4, 81-83.
11. Federspil G, et al. *Filosofia della Medicina*. R. Cortina, Milano 2008.
12. Stefani I, Mazzone A. Come organizzare l'Area medica per affrontare le nuove sfide della complessità clinica ed assistenziale; *QUADERNI - Italian Journal of Medicine* 2014.
13. Whinney C, Michota F. Surgical comanagement: a natural evolution of hospitalist practice. *J Hosp Med* 2008;3 (5) 394-397.
14. Fisher AA, Davis MWR, Rubenach SES, et al. Outcomes for older patients with hip fractures: the impact of orthopedic and geriatric medicine co-care. *J Orthop Trauma* 2006;20(3)172-180.
15. Zuckerman JD, Sakales SR, Fabian DR, et al. Hip fractures in geriatric patients. Results of an interdisciplinary hospital care program. *Clin Orthop Relat Res* 1992; (274)213-225.
16. Lawal et al.; Lean management in health care: definition, concepts, methodology and effects reported (systematic review protocol); *Systematic Reviews* 2014,3:103.

L'internista nel reparto di Ortopedia: il percorso del paziente ricoverato per frattura prossimale di femore

Roberto Nardi,¹ Magda Mazzetti,² Claudia Marchetti³

¹Medicina Interna, Bologna; ²Dipartimento medico, Medicina Interna; ³Geriatrics, Azienda USL di Bologna, Italia

Introduzione

Le fratture di femore (FF) costituiscono la più frequente e grave causa di trauma negli anziani e rappresentano la seconda causa di ricovero in ospedale.¹ La casistica delle persone ricoverate nei reparti di Ortopedia nel corso degli anni si è nettamente trasformata, sia per l'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media dei pazienti, sia per la presenza di patologie concomitanti e la complessità delle situazioni che devono essere affrontate. Il paziente ortopedico anziano è infatti frequentemente una persona ad alto rischio, con patologie multiorgano, gravato da elevate mortalità e morbilità.² Le fratture dell'anca possono ridurre l'aspettativa di vita fino al 25% rispetto alla popolazione generale di pari età, con costi elevati correlati alla cura di questi pazienti.^{3,4}

Le fratture di femore: cenni epidemiologici, complicanze mediche ed aspetti prognostici

Circa il 3-5% delle cadute negli anziani provoca una frattura di femore, con elevato ricorso ad ospedalizzazione e netto aggravio sui costi di assistenza. L'incidenza delle FF si è pressoché raddoppiata nel ventennio dagli anni '60 agli '80 e si presume che triplichi entro il 2050, con una quota dell'81% dei pazienti di età superiore a 75 anni e del 43% di oltre 85 anni. Circa il 19% dei pazienti con FF va incontro ad una complicanza medica postoperatoria, soprattutto di tipo cardiaco (8%) e polmonare (4%), con una mortalità in presenza di complicanze multiple più elevata, pari, al 30° giorno, al 29%-38% e, a distanza di 1 anno,

al 43%-62%). Quasi un quarto dei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento per FF presentano uno o più problemi medici (prevalentemente di tipo respiratorio, cardiaco, renale, diseletrolitico e coagulativo), rilevabili clinicamente o con indagini di laboratorio, la cui mancata correzione preoperatoria si associa ad importanti complicanze post-operatorie. Un problema particolare è costituito dal tromboembolismo venoso (TEV) nei reparti di ortopedia. Tra i diversi tipi di chirurgia, la chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi dell'anca e del ginocchio, frattura del femore) è infatti quella che predispone al maggior rischio per TEV. La presenza di fattori di rischio quali l'età avanzata, la pluripatologia, l'immobilizzazione conferisce a questi pazienti il maggior rischio trombotico presente in clinica. Infatti la prevalenza di TVP ed EP *in assenza di profilassi* è molto alta (Tabella 1).⁵⁻¹⁶

Poiché i tempi di degenza media si sono ridotti anche per gli interventi di chirurgia maggiore il rischio di eventi clinici si manifesta frequentemente anche dopo la dimissione dall'Ospedale, da ciò l'importanza di proseguire con la profilassi per tempi congrui. Il TEV è la principale causa di un nuovo ricovero dopo artroprotesi d'anca. La mortalità associate a FF varia dal 6 al 13% a distanza di un mese. Dopo un anno circa un terzo (18-36%) dei pazienti va incontro ad obitus, rispetto ad un tasso di mortalità attesa, aggiustata per l'età, del 10%. Solamente un terzo dei decessi è direttamente attribuibile alla FF. L'episodio di frattura costituisce un fatto rilevante nella storia di questi pazienti, molti dei quali, se sopravvissuti, presentano dolore ed invalidità residua, con un 10-25% dei soggetti non più in grado di rientrare a domicilio. Solamente il 33% dei pazienti è stato in grado di recuperare le capacità di ADL pre-morbide. Predittori prognostici negativi sono l'età più avanzata, la presenza di disfunzione cognitiva, la disabilità pre-esistente ed il trasferimento in una struttura dopo la dimissione per la continuità assistenziale.

Quale modello organizzativo auspicabile?

Grazie alle nuove tecniche chirurgiche ed anestesio-logiche quasi nessun paziente viene rifiutato a priori per

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

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

©Copyright R. Nardi et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):54-59

una soluzione chirurgica di un problema ortopedico. La terapia chirurgica ha raggiunto ormai ottimi livelli di efficacia, ma il tradizionale approccio ortopedico non sembra essere sufficiente. I risultati clinici attesi, infatti, non sono quelli sperati per un'efficiente gestione pre, peri e postoperatoria. Per questo motivo, da molti anni, si sono consolidate in letteratura evidenze sull'opportunità di supportare l'assistenza di tali pazienti, particolarmente di quelli di età ≥ 75 anni, in modelli di gestione integrata, prevalentemente di tipo orto-geriatrico, per la presa in carico e la continuità assistenziale intra-ospedaliera del paziente ortopedico, con i seguenti obiettivi primari: i) dare più assistenza al paziente anziano, spesso complesso con numerose e concomitanti patologie intermediche; ii) migliorare la qualità complessiva della gestione clinica di anziani ricoverati in reparti non intermedici; iii) razionalizzare la durata della degenza nella fase acuta della malattia; iv) ridurre le spese farmaceutiche improprie, particolarmente per quanto attiene all'impiego della terapia antibiotica; v) favorire una ripresa precoce dell'autonomia e delle attività quotidiane; vi) ridurre e gestire le complicanze locali e generali, più spesso di tipo medico; vii) identificare soluzioni assistenziali appropriate post-dimissione, particolarmente per l'anziano fragile; viii) facilitare il corretto utilizzo dei nodi della rete dei servizi per l'anziano.

Le esperienze descritte in letteratura confermano l'utilità di un approccio multiprofessionale e interdisciplinare con miglioramento della qualità delle cure erogate grazie a una maggiore efficienza,¹⁷ anche se gli esiti sulla mortalità non sembrano sempre soddisfacenti (Tabella 2).¹⁸

Anche secondo una recente metanalisi riguardante 15 trials per 3458 pazienti complessivi la valutazione multidimensionale (VMD) consente di ottenere un miglioramento funzionale dei pazienti anziani con frattura dell'anca, ma senza alcuna differenza significativa sulla mortalità intraospedaliera dei pazienti e al follow-up e sulla durata di degenza.¹⁹

Comanagement integrato dei pazienti con frattura di femore: pazienti eleggibili, percorsi e ruoli

La complessità assistenziale dei pazienti ricoverati in ortopedia, prevalentemente, ma non solamente, affetti da FF, richiede competenze specialistiche improntate alla collaborazione, tempestività d'intervento e capacità di *problem solving*. I pazienti eleggibili sono rappresentati da soggetti ricoverati per FF: i) pazienti anziani di età ≥ 75 anni; ii) pazienti di età anche infe-

Tabella 1. Prevalenza di TVP e EP in chirurgia ortopedica.

	TVP%		EP%	
	Totali	Prossimali	Totali	Fatali
Artroprotesi elettiva d'anca	45-57	26-36	0.7-30	0.1-0.4
Artroprotesi elettiva di ginocchio	40-84	9-20	1.8-7	0.2-0.7
Frattura d'anca	30-60	17-36	4.3-24	3.6-12.9

TVP=trombosi venosa profonda; EP=embolia polmonare.

Tabella 2. Sintesi di una revisione sistematica dei modelli orto-geriatrici.

	Tipologia	Pubblicazioni	Outcome
Fase acuta ospedaliera	Assistenza multidisciplinare nella fase acuta	3 studi randomizzati anche se con diversi componenti del team	Con questo modello sembra dimostrata la riduzione delle complicanze e della mortalità
	Riabilitazione accelerata con comanagement nell'immediato postoperatorio		Effetti soprattutto sulla durata della degenza e sul recupero funzionale precoce
	Modello assistenziale a tipo "hospitalist" (modello di organizzazione ospedaliera tipicamente americano che nei pazienti chirurgici è da considerarsi a tutti gli effetti comanagement)		I dati sui pazienti ortopedici hanno evidenziato soprattutto il miglioramento degli aspetti gestionali ma non benefici sugli outcome maggiori
Fase subacuta	Comanagement ortogeriatrico della fase subacuta riabilitativa in strutture di lungodegenza o di cure intermedie	È uno dei modelli più studiati con ben 11 trial RCT e 2 metanalisi pubblicate	Per quanto sia stato evidenziato un certo miglioramento degli outcome funzionali non riduce la mortalità
Fase riabilitativa	Comanagement ortogeriatrico unico dalla fase acuta al completamento della fase riabilitativa	Realizzato in alcune realtà territoriali ma non sperimentato su larga scala	
	Modelli di riabilitazione domiciliare		Attuabili su un numero limitato di pazienti ma con forte impatto sulla qualità della vita

riore ma “complessi” per comorbilità, polifarmacoterapia, anemia, ipotensione, insufficienza respiratoria, deficit cognitivtà, nutrizione e idratazione qualitativamente e quantitativamente inadeguate, mancanza di supporto sociale; iii) pazienti con le caratteristiche citate e che necessitano nuovo ricovero per rimozione-sostituzione precedenti mezzi di sintesi o protesi.

L'equipe integrata internistico-geriatrica in Ortopedia svolge una funzione che non si limita solamente a quella di riferirsi a “consulenti esterni”, ma diviene corresponsabile, insieme all'ortopedico, delle scelte che orientano il percorso assistenziale del paziente, con una “presa in carico” globale, fin dalla fase di valutazione iniziale a dopo l'intervento. In sostanza,

provvede al governo del percorso intra-ospedaliero, dal primo accesso, alla valutazione pre-operatoria, all'intervento, al post-intervento, alla post-acuzie, alla riabilitazione, al trasferimento in dimissione, con una “presa in carico” globale. Competenze e responsabilità, in relazione alle varie fasi del processo assistenziale per la frattura di femore, sono schematicamente riportate nella Tabella 3.

Una volta superate le criticità della fase acuta risulta fondamentale per il recupero della qualità di vita del paziente una razionale ed efficace gestione del periodo post-operatorio. Il paziente appare generalmente provato dall'intervento, dal protrarsi della degenza e dal fatto di trovarsi in condizioni ambientali non fami-

Tabella 3. Ruolo dell'internista nella gestione del paziente con frattura di femore.

Modalità di gestione del paziente con trauma: paziente in Pronto Soccorso	Fase pre-operatoria	Timing dell'intervento	Profilassi delle complicanze	Fase post-operatoria
<ul style="list-style-type: none"> Valutazione del meccanismo del trauma Valutazione delle lesioni associate Percorsi preferenziali rapidi per la valutazione diagnostica mediante l'impiego di percorsi clinico-diagnostici predefiniti: Esami radiologici in urgenza (evitando accertamenti non necessari, quali TC o risonanza magnetica); Valutazione dei pazienti instabili che richiedono assistenza in terapia intensiva Idratazione precoce con cristalloidi (se non controindicati) Controllo del dolore Accertamenti iniziali di laboratorio ed ECG Consultazione con ortopedico e internista/geriatra Ammissione rapida in ospedale Prevenzione delle ulcere da pressione e nursing 	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione clinica e delle comorbilità (“comprehensive assessment”) Valutazione insieme al case manager delle condizioni pre-frattura del paziente Valutazione gestione di problematiche cardio-respiratorie, bilancio idro-elettrolitico ed equilibrio acido-base, diabete, coagulopatie, anemia ed eventuale necessità di terapia trasfusionale, analgesia, eccetera Gestione ossigenoterapia, se necessaria Gestione TAO Gestione terapia beta-bloccante preoperatoria nei pazienti con cardiopatia ischemica Gestione della terapia antidiabetica Screening delle IVU nei pazienti sintomatici Valutazione nutrizionale e sua integrazione Valutazione dello stato cognitivo-affettivo Controllo del delirium Integrazione con altri specialisti e professionalità del team (anestesisti in particolare) Sintesi dei problemi del paziente finalizzata al “discharge planning” 	<ul style="list-style-type: none"> Appena possibile, dopo l'ammissione in ospedale Ogni ritardo oltre le 48 ore dal ricovero aumenta le complicanze (ulcere da pressione, TEV, infezioni urinarie, polmoniti) Per ogni 8 ore di ritardo dell'intervento si calcola 1 giorno di degenza aggiuntivo 	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione delle ADR da farmaci – eliminazione di tutti i farmaci non necessari e “pericolosi” (psicofarmaci, anticolinergici, eccetera) Profilassi antitrombotica con EBPM, ASA, warfarin profilassi antitrombotica meccanica con calze elastiche graduate, foot pump, compressione pneumatica intermittente Profilassi contro le infezioni Mobilizzazione precoce dopo l'intervento (in assenza di controindicazioni dopo 24 ore) 	<ul style="list-style-type: none"> Controllo del dolore (standardizzato) Controllo del vomito Valutazione e gestione del delirium post operatorio Valutazione e gestione delle infezioni post-operatorie Valutazione e gestione bilancio idro-elettrolitico e somministrazione fluidi Valutazione crasi ematica (anemia, insufficienza renale, epatica, eccetera) Mobilizzazione precoce del paziente Valutazione e gestione osteoporosi Valutazione del rischio di caduta Piano di dimissione protetta e attivazione Unità di valutazione geriatrica per casi complessi Certificazione per fornitura presidi e ausili Explicitazione modalità di follow-up Audit clinico ed organizzativo

VU: infezioni delle vie urinarie; TAO: terapia anticoagulante orale; TEV: tromboembolismo venoso; ADR: adverse drugs reactions; EBPM: eparine a basso peso molecolare; ASA: acido acetilsalicilico.

liari, elemento tutt'altro che trascurabile soprattutto in età avanzata. Nella fase post-acuta subentra la necessità di definire un piano riabilitativo globale a misura del paziente, con particolare attenzione alle possibilità di recupero funzionale, al reinserimento domiciliare o alla collocazione in strutture riabilitative/residenziali idonee. Durante la fase post-acuta vengono coinvolti attivamente i familiari (o l'Assistente Sociale) che in precedenza erano stati regolarmente informati dal Chirurgo Ortopedico sull'evoluzione del quadro clinico, viene contattato il Medico di Medicina Generale per la presa in carico del paziente al momento della dimissione e viene impostato il follow-up.

Quali strumenti di valutazione prognostica nei pazienti con FF?

Allo scopo di prevedere la morbilità e la mortalità dopo frattura dell'anca potrebbe essere utile per identificare i pazienti ad alto rischio che necessitano particolarmente dell'ottimizzazione del trattamento medico prima dell'intervento chirurgico. Pugely *et al.*²⁰ hanno proposto un calcolatore di rischio comprendente la valutazione ASA del rischio anestesiológico, la dipendenza funzionale completa, la presenza

di neoplasia attiva, la razza del paziente, la presenza di una malattia cardiopolmonare e di esami di laboratorio alterati, una durata prolungata dell'intervento chirurgico, l'adozione di una tecnica chirurgica "open" rispetto a quella percutanea.²¹

Conclusioni

Un'attenta valutazione preoperatoria multidisciplinare può portare ad una diminuzione del rischio di complicanze e di decessi peri-post-operatori nei pazienti con frattura dell'anca. Una diagnosi tempestiva ed un elevato livello di attenzione alla gestione dei pazienti complessi con FF può ridurre le complicazioni e facilitare il trattamento riabilitativo per il recupero funzionale.²² L'implementazione in ospedale di un sistema di *comanagement* con un team dedicato alla gestione delle FF è utile nella fase acuta, anche dal punto di vista economico, ma sembrano necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia in termini di mortalità intraospedaliera e al fine d'individuare la popolazione di pazienti che meglio può avvantaggiarsi di tale modello assistenziale.²³

Possibili indicatori utili per l'accreditamento, il miglioramento della qualità e l'audit clinico-organizzativo sono sintetizzati in Tabella 4.²⁴⁻²⁶

Tabella 4. Possibili indicatori utili per l'accreditamento, il miglioramento della qualità e l'audit clinico-organizzativo.

I parametri di valutazione di esito più frequentemente impiegati in caso di frattura di femore sono la mortalità intraospedaliera, la durata di degenza, il tempo di attesa per l'intervento chirurgico, il tasso di complicanze, le cadute, la gestione del dolore, i punteggi relativi alle attività di vita quotidiana e mobilità, il tasso di riospedalizzazione e il grado di soddisfazione del paziente.^{24,25} Di seguito viene riportata un'analisi in dettaglio su possibili indicatori di qualità. Gli "standard minimi" definiti in Australia dall'*Agency for Clinical Innovation*²⁶ presuppongono alcuni elementi salienti, che possono essere sintetizzati come segue:

- comanagement ortogeriatrico per ogni singolo paziente
- gestione ottimale del dolore
- chirurgia precoce-entro 48 ore (indipendentemente trasferimenti inter-ospedalieri)
- nessun intervento chirurgico viene annullato
- mobilitazione precoce del paziente (entro 24 ore dall'intervento)
- prevenzione di nuove rifratture
- partecipazione locale condivisa alla gestione dei dati e dei processi per ottimizzare i miglioramenti nell'assistenza e nelle cure

Linee guida, protocolli, percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali (PDTA): valutazione annuale

- Evidenza di strumenti di valutazione della dipendenza funzionale prima del ricovero/alla dimissione
- Evidenza di PDTA aggiornate per la gestione delle FF
- Evidenza di istruzioni operative finalizzate a descrivere in dettaglio le procedure messe in atto dall'infermiere:
 - il pomeriggio precedente l'intervento
 - la mattina prima dell'ingresso del paziente in sala operatoria
 - al rientro del paziente dalla sala operatoria
 - nelle ore successive il rientro dalla sala operatoria
 - il giorno successivo l'intervento
 - per la mobilitazione del paziente
- Evidenza di linee guida scritte di riferimento finalizzate alla prevenzione del tromboembolismo venoso, per
 - La stratificazione del rischio
 - L'impiego dei farmaci (EBPM, fondaparinux)
 - L'impiego della compressione pneumatica intermittente
- Evidenza di istruzioni operative finalizzate alla mobilitazione precoce, in funzione del tipo di intervento
- Evidenza di protocolli finalizzati alla prevenzione delle ulcere da pressione
- Evidenza di strumenti finalizzati alla valutazione del dolore post-operatorio e alla sua gestione
- Evidenza di istruzioni operative finalizzate alla valutazione/gestione del delirium post-operatorio
- Evidenza di protocolli espliciti d'impiego degli antibiotici, comprese le infezioni da MRSA

Continua nella pagina seguente

Tabella 4. Segue dalla pagina precedente

Processi ed esiti: valutazione due volte/anno

- Numero medio di farmaci per paziente
- % di antibiotici, inibitori di pompa, antitrombotici prescritti
- % di pazienti che assumono psicofarmaci
- % di pazienti trasfusi
- % di pazienti sottoposti ad integrazione idro-elettrolitica
- % di pazienti sottoposti a supporto nutrizionale
- % di pazienti sottoposti all'introduzione di catetere vescicale
- % di pazienti sottoposti a mezzi di contenzione
- % di pazienti con presidi antidecubito
- incidenza totale complicanze mediche
- incidenza di TVP e EP (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)
- incidenza di infezioni nosocomiali post-operatorie, in particolare:
 - IVU (infezioni delle vie urinarie)
 - Polmoniti
 - Sepsi
 - Diarrea da *C. difficile*
 - incidenza di ulcere da pressione
 - incidenza di delirium post-operatorio

Management, controllo, audit

- % di pazienti operati per FF dopo le 24/48 ore dall'ammissione in ospedale
- analisi delle cause di ritardo all'intervento effettuato entro le 24/48 ore dall'ammissione in ospedale
- % pazienti mobilizzati entro 3 giorni
- % pazienti mobilizzati entro 5 giorni
- mortalità intra-ospedaliera
- degenza media
- % pazienti sottoposti a VMD (valutazione multidimensionale)
- % dimessi a domicilio, lungodegenza, post-acute, riabilitazione estensiva
- % pazienti segnalati ai servizi di continuità assistenziale post-ospedaliera
- % pazienti segnalati all'assistente sociale
- % di pazienti cui è stata fornita educazione sanitaria in merito all'ulteriore prevenzione di caduta, frattura e gestione della fragilità scheletrica

Bibliografia

1. Beaupre LA, Jones CA, Saunders LD, Johnston DWC, Buckingham J, Majumdar SR. Best practices for elderly hip fracture patients: a systematic overview of the evidence, *Journal of General Internal Medicine* 2005;20(11):1019-1025.
2. Kastanis G, Topalidou A, Alpantaki K, Rosiadis M, Balalis K. Is the ASA Score in Geriatric Hip Fractures a Predictive Factor for Complications and Readmission? *Scientifica* 2016;7096245. doi:10.1155/2016/7096245.
3. Basques BA, Bohl DD, Golinvaux NS, Leslie MP, Baumgaertner MR, Grauer JN. Postoperative length of stay and 30-day readmission after geriatric hip fracture: an analysis of 8434 patients, *Journal of Orthopaedic Trauma* 2015;29(3):e115-e120.
4. Mears SC, Kates SL. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures, Edition 2, *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2015;6(2):58-120. doi: 10.1177/2151458515572697.
5. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *American Journal of Public Health* 1997;87(3):398-403.
6. Hall SE, Williams JA, Senior JA, Goldswain PR, Cridle RA. Hip fracture outcomes: quality of life and functional status in older adults living in the community. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 2000; 30(3):327-32.
7. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001;285:2736-2742.
8. Parker M. Hip fracture, *BMJ* 2006;333:27-30.
9. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, et al. Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports, *J Bone Joint Surg* 1994;76A:15-25.
10. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fracture. *BMJ* 1993;307:1248-50.
11. Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* 2006;331:1374-1376.
12. Lyons AR. Clinical outcomes and treatment of hip fractures, *Am J Med.* 1997;103:51S-63S.
13. Rossigni M, Piscitelli P, Fitto F, Cambia P, Angeli A, Guida G, Adami S. Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia, *Reumatismo*, 2005;57(2):97-102.
14. McLaughlin MA, Orosz GM, Magaziner J et al, Preoperative Status and Risk of Complications in Patients with Hip Fracture, *J Gen Intern Med* 2006; 21: 219-225.
15. Scottish Hip Fracture Audit Report 2007 <http://www.isdscotland.org/isd/5002.html>
16. Friedman SM, Mendelson DA, Kates SL, et al. Geriatric Co-Management of Proximal Femur Fractures: Total Quality Management and Protocol-Driven Care Result

- in Better Outcomes for a Frail Patient Population, JAGS 2008, DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01770
17. Colombo F. Internists and Orthopedics: which competences and models are needed? *Italian Journal of Medicine* 2010;4:81-83.
 18. Chong CP, Savige J, Lim WK. Orthopaedic-geriatric models of care and their effectiveness, *Australas J Ageing* 2009;28(4):171-6.
 19. Wang H, Li C, Zhang Y, Jia Y, Zhu Y, Sun R, Li W, Liu Y. The influence of inpatient comprehensive geriatric care on elderly patients with hip fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Int J Clin Exp Med*. 2015 15;811:19815-30.
 20. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Klocke NF, Callaghan JJ, Marsh JL. A risk calculator for short-term morbidity and mortality after hip fracture surgery. *J Orthop Trauma*. 2014;28:63-69.
 21. Rostagno C. Preoperative Evaluation of Elderly Patients with Hip Fracture. *Austin Emerg Med*. 2016;2(3):1020.
 22. Christmas C. Hip Fracture. *Ann Intern Med*. 2011; 155:ITC6-1. doi:10.7326/0003-4819-155-11-201112060-01006
 23. Swart E, Vasudeva E, Makhni EC, Macaulay W, Bozic KJ. Dedicated Perioperative Hip Fracture Co-management Programs are Cost-effective in High-volume Centers: An Economic Analysis *Clin Orthop Relat Res*. 2016 474(1):222-33.
 24. Liem IS, Kammerlander C, Suhm N, Blauth M, Roth T, Gosch M, Hoang-Kim A, Mendelson D, Zuckerman J, Leung F, Burton J, Moran C, Parker M, Giusti A, Pioli G, Goldhahn J, Kates SL. Investigation performed with the assistance of the AO Trauma Network, Identifying a standard set of outcome parameters for the evaluation of orthogeriatric co-management for hip fractures, *Injury* 2013;44(11):1403-12.
 25. Liem IS, Kammerlander C, Suhm N, Kates SL, Blauth M. Literature review of outcome parameters used in studies of Geriatric Fracture Centers, *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(2):181-7.
 26. The Agency for Clinical Innovation, Minimum Standards for the Management of Hip Fracture in the Older Person, June 2014, https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0004/222727/Minimum-Standards-for-the-Management-of-Hip-Fractures.pdf

L'internista nel reparto di neurochirurgia

Camilla Cicognani, Stefania Zaccaroni

UO Medicina, Ospedale Bellaria, Azienda USL Bologna, Italia

L'hospitalist: cenni su contesto di origine e risultati clinico/gestionali

Comprensività e continuità sono i valori cardine della gestione internistica del paziente ospedalizzato.

Mentre nella maggior parte dei Paesi Europei la cura del paziente internistico ospedalizzato è storicamente affidata allo specialista ospedaliero dedicato, negli Stati Uniti fino agli anni '90 era il Primary Care Physician (PCP) ad occuparsi della gestione ospedaliera dei propri pazienti, con difficoltà organizzative relative alla coesistente attività ambulatoriale.

A partire dagli anni '80, per effetto della pressione finanziaria e dell'introduzione del rimborso delle spese ospedaliere tramite DRG, la Sanità pubblica ha definito e perseguito con sempre maggiore attenzione il concetto di valore, definito dal rapporto tra qualità delle cure e costi, e di efficienza, cioè la capacità di fornire cure di alto valore.

Tale pressione, esercitata sia sul ramo ospedaliero (dove maggiori sono i costi e maggiore deve essere pertanto l'appropriatezza delle spese) che su quello ambulatoriale, la richiesta di una sempre maggiore efficienza, e la riduzione del debito orario dei Residents hanno prodotto una ridefinizione della modalità di cura del paziente internistico ospedalizzato, con la creazione di una figura di specialista generalista "site-specific", l'Hospitalist, dedicato full-time alla gestione del paziente durante tutto il periodo ospedaliero.

La maggiore esperienza di Medicina Ospedaliera e la possibilità di intervenire tempestivamente sui cambiamenti clinici del paziente risultavano in maggiore qualità delle cure, maggiore contenimento dei

costi e minore durata del ricovero ospedaliero, e consentivano al PCP di gestire con maggiore efficienza la propria attività ambulatoriale.^{1,2}

Stime su 5 anni dal 1996 al 2002 hanno mostrato una riduzione dei costi del 13.4% e della durata di ricovero del 16%, senza una ridotta soddisfazione da parte dei paziente, ed una approvazione graduale dei PCP, il rapporto con i quali veniva assicurato da un contatto telefonico sia all'ammissione e alla dimissione, dall'invio per fax del diario clinico giornaliero e dall'invito a contattare e visitare personalmente l'Assistito.³

La cura degli Hospitalist ha quindi raggiunto l'obiettivo della riduzione dei costi ospedalieri, mantenendo o migliorando la qualità delle cure, con trends positivi anche su riammissioni e mortalità.

Successivamente è stato dimostrato un miglioramento di indicatori di qualità in pazienti con polmonite, quali l'appropriata profilassi per tromboembolismo venoso e l'indicazione a vaccinazione antipneumococcica, e in pazienti con scompenso cardiaco, quali l'indicazione della frazione di eiezione, la prescrizione di ACE inibitori, sartani e betabloccanti.⁴

L'attività dell'Hospitalist ha guadagnato sempre maggior successo tra i medici, attratti dalla prospettiva di una attività a lungo termine, stimolante dal punto di vista intellettuale ed emergente, con orari e stile di vita prevedibili.

Di fatto, il ruolo dell'Hospitalist non si limita tuttora alla cura del paziente ospedalizzato, ma si apre a risvolti educazionali e di coordinamento delle cure, in ragione della maggiore familiarità con la Medicina Ospedaliera e della dimensione "full-time", sia verso lo staff non medico che verso i Residents. Gli Hospitalist hanno inoltre la possibilità di svolgere attività di ricerca di alta qualità, in studi sulla prevenzione delle infezioni nosocomiali, Medicina Palliativa, terapia del dolore, controllo di qualità, tutti aspetti critici del paziente ospedalizzato.

La sempre maggiore attenzione a qualità, sicurezza ed efficienza delle cure, la contrazione del debito orario dei Residents di chirurgia, e la disponibilità crescente di un pool di specialisti full-time di Medicina Ospedaliera hanno portato ad applicare il modello dell'Hospitalist alla gestione dei pazienti chirurgici ospedalizzati, in sostituzione della tradizionale attività di consulenza internistica.

Corrispondente: Camilla Cicognani, UO Medicina, Ospedale Bellaria, via Altura 3, 40100 Bologna, Italia.
E-mail: camilla.cicognani@ausl.bologna.it

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

©Copyright C. Cicognani e S. Zaccaroni, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):60-66

Aspetti e limiti dell'attività di consulenza tradizionale (su richiesta)

L'Internista è chiamato nella gestione del paziente chirurgico principalmente per la diagnosi ed il trattamento delle complicanze mediche peri e postoperatorie. In caso di valutazione preoperatoria egli considera le comorbidità mediche, i fattori di rischio per complicanze e ne ottimizza il trattamento. L'attività di consulenza internistica nei reparti chirurgici è quindi complessa, necessita di esperienza di Medicina Ospedaliera, ed è idealmente dinamica, laddove il paziente con comorbidità viene esposto a stressors fisiologici e procedurali che possono repentinamente e fatalmente modificare il quadro clinico e devono quindi essere riconosciute e gestite con la massima tempestività.

Limiti della tradizionale modalità di consulenza internistica su richiesta sono:

- Potenziale mancata ottimizzazione preoperatoria delle comorbidità mediche e dei fattori di rischio del paziente (se non viene richiesta una consulenza preoperatoria).
- L'Internista viene chiamato solo a complicanza avvenuta e non può seguire evolutivamente il paziente 24 ore su 24.
- Il Chirurgo si può trovare in difficoltà nel coordinare gli interventi di differenti specialisti chiamati per specifiche complicanze.
- Il consulente medico può non avere esperienza di complicanze mediche associate a specifici tipi di chirurgia.
- Il consulente medico non viene coinvolto in visite multidisciplinari con infermieri, terapisti, case managers per coordinare l'assistenza e favorire la dimissione.

Di fatto, il consulente internista visita solo il paziente per il quale è specificamente chiamato, concentra la valutazione sul problema oggetto della richiesta, propone interventi, ma non ne ha la responsabilità né l'autorità della loro applicazione, nè è coinvolto nella pianificazione della dimissione.⁵

L'*hospitalist* e il *comanagement* di pazienti chirurgici

Per *comanagement* si intende la condivisione della cura del paziente ospedalizzato tra differenti tipologie di Specialisti, sia come autorità che come responsabilità (nella gestione clinica e nella risposta verso terzi del proprio operato). Il *comanagement* di pazienti chirurgici si riferisce alla gestione proattiva e quotidiana delle problematiche acute e delle comorbidità mediche da parte di Internisti (nella fattispecie gli *Hospitalists*), che si coordinano con lo staff chirurgico e facilitano la transizione delle cure.

L'età sempre più avanzata e il maggior numero di comorbidità mediche hanno reso più complessa la cura del paziente candidato ad intervento chirurgico, urgente o elettivo. Pertanto, anche per la disponibilità di tecnologie diagnostiche e cure complesse nel setting extraospedaliero, i pazienti che vengono ricoverati sono i più anziani, fragili e gravati da multiple comorbidità.

Dati statunitensi mostrano che 2/3 dei pazienti chirurgici ospedalizzati hanno almeno 2 comorbidità mediche, 14% almeno 6 comorbidità, e che 70.5% delle riammissioni a 30 gg dopo una dimissione chirurgica è dovuta ad una causa medica. Proiezioni fino al 2020 mostrano inoltre un aumento del 100% del tasso di complicazioni e del 50% dei costi, a fronte dell'aumento del 25% degli interventi chirurgici.⁶

La possibilità di agire in modo autonomo e tempestivo, l'esperienza di Medicina Ospedaliera, l'autonomia di disporre indagini e cure, e la capacità di coordinare interventi di diversi specialisti sono alcuni dei fattori che rendono la gestione dell'*Hospitalist* più adatta, rispetto all'attività di consulenza tradizionale, per pazienti medici complessi candidati a chirurgia.

Già dalla sua iniziale applicazione in Chirurgia Ortopedica, il Surgical Comanagement (SCM) ha dimostrato effetti positivi, riducendo il tempo pre-chirurgia, il tempo per la consulenza, la durata totale del ricovero e l'incidenza di complicanze minori quali febbre, disturbi elettrolitici, infezioni urinarie.^{7,8} Sulla base di tali risultati, altre specialità chirurgiche hanno cominciato ad utilizzare il SCM fino a giungere alla neurochirurgia, ultima frontiera quanto a criticità e specificità clinica (Tabelle 1 e 2).^{6,9}

Modelli di *comanagement* in neurochirurgia

Le esperienze pubblicate a riguardo sono ancora limitate e relativamente recenti.

Nel 2010 Auerbach e collaboratori pubblicano i risultati di uno studio retrospettivo sull'introduzione del SCM in 7596 pazienti neurochirurgici dell'University of California San Francisco Medical Center. Principali diagnosi chirurgiche erano: craniotomia, artrodesi, procedure sul rachide diverse da artrodesi, e interventi intracranici di tipo vascolare per patologia emorragica. I dati non dimostrano effetti su durata di ricovero (LOS), mortalità intraospedaliera e riammissioni a 30 giorni, ma viene evidenziata una riduzione dei costi ed una forte percezione da parte dello staff di una migliore qualità di cura in presenza dell'*Hospitalist*.⁹

Diverse sono le ipotesi di un mancato effetto sulla mortalità, in particolare in rapporto alla tipologia prevalente dei pazienti, o candidati a chirurgia elettiva con basso di rischio di complicanze, o ad interventi in emergenza con outcome determinato principalmente dalla problematica neurochirurgica. Inoltre, il mancato miglioramento degli outcome clinici tradizionali non

esclude un effetto su altri, quali trombosi venosa profonda, dolore, delirium, utilizzo del catetere vescicale e percentuali di infezione, che possono non prolungare la durata del ricovero, o non essere identificati in dati amministrativi.

Certo è che, se da un lato lo studio sottolinea la necessità di considerare misure di qualità alternative, è anche vero che gli hospitalists ancora attualmente mancano di un training formale su qualità e comanagement, compresi gli aspetti specifici delle varie chirurgie, che nel complesso potrebbero consentire nuove forme di organizzazione con effetti evidenti sulle misure di qualità.¹⁰

Altri, recenti, dati vengono da uno studio osservazionale condotto tra il 2009 e il 2012 presso la

Stanford University School of Medicine, su 22590 pazienti, 60% ortopedici e 40% neurochirurgici (interventi di craniotomia e di artrodesi), che ha dimostrato che l'implementazione con SCM si è associata al raggiungimento degli outcome primari, cioè la significativa riduzione dei pazienti con LOS >5 giorni e di quelli con almeno una complicanza medica (delirium, fibrillazione atriale, polmonite, sepsi, infezione urinaria, insufficienza renale acuta, ileo). I risultati sono confermati anche dall'analisi per sottogruppi nei soli pazienti neurochirurgici (n. 7632).

Il SCM si è associato anche al raggiungimento degli outcome secondari quali riduzione delle riammissioni a 30 giorni per cause mediche, e dei pazienti

Tabella 1. Modello di SCM in Neurochirurgia (UCSF Medical Center).⁹

Responsabilità clinica diretta	Espletamento di ogni consulenza internistica, anche preoperatoria, diagnosi e trattamento dei problemi medici acuti
Selezione proattiva dei pazienti ad alto rischio (<i>screening</i> al mattino della nuove ammissioni)	Anamnesi di: coronaropatia, scompenso cardiaco, aritmie severa, ictus ischemico, BPCO, malattia renale cronica, demenza, diabete in fase di insulinodipendenza, terapia anticoagulante cronica. Altre problematiche a potenziale alto rischio o che necessitano di gestione medica complessa. A richiesta del neurochirurgo
Attività principale (giro visita nei pazienti selezionati, trattamento problemi medici acuti/cronici, precoce identificazione di problemi medici nei pazienti non <i>co-managed</i>)	Prescrizione di indagini e terapie, discussione della cura con i familiari. Personale responsabilità dell'appropriatezza delle cure ricevute dal paziente. Bassa soglia per confronto con il neurochirurgo
Attività escluse (necessaria preventiva approvazione del neurochirurgo)	Prescrizione di antiaggreganti e anticoagulanti, procedure invasive, ogni indagine interferente con il programma operatorio o con la dimissione
Altri ruoli ed attività	Esclusione dal lavoro di routine, dalla compilazione della lettera di dimissione o di trasferimento. Incontri quotidiani con infermieri, fisioterapisti, farmacisti, case managers. Frequenti aggiornamenti <i>ad hoc</i> per scambio informazioni aggiornate. Flessibilità ad oltrepassare le tradizionali responsabilità se necessario alla cura del paziente. Educazione, studi di performance di qualità e sicurezza di cure non chirurgiche
Supporto ad altri professionisti	Infermieri, specializzandi, ogni altro componente dello staff
Copertura notturna	Medico di guardia di altro Istituto, che l'hospitalist aggiorna direttamente alla sera sui problemi attivi e su specifiche consegne per la notte (visione indagini, rivalutazione clinica) e dal quale riceve aggiornamento al mattino al termine della guardia. Il MDG chiama direttamente l'hospitalist in caso di necessità o deterioramento clinico. L'hospitalist rimane a disposizione sempre con sistema cercapersone

Tabella 2. Risultati di studi di confronto pre/post introduzione di SCM in neurochirurgia.^{6,9}

Auerbach <i>et al.</i> (7596 pazienti totali, pre SCM n. 4203, post SCM n. 3393)	Riduzione di costi ospedalieri per ogni ammissione. Percezione dello staff di migliorata qualità delle cure. Non effetti su mortalità, riammissioni a 30 giorni, LOS, soddisfazione dei pazienti
Rohatgi <i>et al.</i> (22.590 pazienti totali, 60% ortopedici, 40% neurochirurgici, gruppo di intervento n. 16930, gruppo di controllo n. 3695)	Riduzione percentuale di pazienti con almeno 1 complicanza medica e con LOS >5 giorni. Riduzione delle riammissioni a 30 giorni per cause mediche e dei pazienti con almeno 2 consulenze specialistiche. Riduzione dei costi per paziente. Soddisfazione dello staff. Non effetti sulla soddisfazione dei pazienti
Rohatgi <i>et al.</i> (sottogruppo di solo pazienti neurochirurgici n. 7632)	Riduzione percentuale di pazienti con almeno 1 complicanza medica e con LOS >5 giorni

con almeno due consulenze specialistiche (eccetto quella dell'*hospitalist*). A ciò si è aggiunto un risparmio sulle spese, mentre non si sono osservati effetti sulla soddisfazione dei pazienti.⁶

Aspetti di forza dello studio erano l'ampiezza del campione, la presenza di un gruppo di controllo e il riscontro di ridotte complicanze a fronte dell'implementazione della documentazione medica.

Aspetti tecnici specifici del modello di SCM erano:

- Presenza di un *hospitalist* on-site nel reparto di Neurochirurgia nelle ore diurne (7.30-19.30 o 8-17), senza altre responsabilità durante il periodo di SCM, ma con rotazione su reparti di Medicina in altri periodi dell'anno con gli altri *hospitalist* del pool dedicato. La copertura notturna era assicurata dallo staff neurochirurgico con supporto dell'internista di guardia in altri Servizi.
- Criteri prespecificati per SCM: storia di coronaropatia, scompenso cardiaco, aritmie severe, pneumopatia cronica ostruttiva, malattia renale cronica, ictus ischemico, diabete mellito in terapia insulinica, terapia anticoagulante a lungo termine. Ad inizio mattina, l'*hospitalist* selezionava per SCM i nuovi pazienti con questi criteri, esaminando l'elenco di tutti i pazienti ricoverati entro 24 ore dall'ammissione. SCM veniva offerto anche ad altri pazienti, giudicati a potenziale rischio di complicanze dallo staff neurochirurgico o dall'*hospitalist* sulla base di altri parametri clinici. Questo processo portava ad una media giornaliera di 13-16 pazienti seguiti in SCM, circa 1/3 del totale.

Durante il giro visita sui pazienti in SCM, l'*hospitalist* prescriveva in autonomia indagini, consulenze e terapie, eccetto procedure invasive o terapia antiaggregante o anticoagulante, per le quali era necessaria la preventiva approvazione dello staff neurochirurgico. Egli era responsabile per problemi medici acuti e cronici dei pazienti, non correlati alla diagnosi neurochirurgica, con eccezioni quali iponatremia e diabete insipido, gestite dai neurochirurghi con la consulenza del neuroendocrinologo, e la gestione della terapia antiepilettica e corticosteroidica, che rimanevano avvallo dello staff neurochirurgico. La gestione delle problematiche chirurgiche e perichirurgiche era completa responsabilità del neurochirurgo.

L'*hospitalist* collaborava inoltre con fisioterapisti, farmacisti, case managers, anche con visite e riunioni multidisciplinari, ed era inoltre disponibile per lo staff non medico e per i residents per ogni questione relativa anche a pazienti non *comanaged*.

La dimissione rimaneva responsabilità del neurochirurgo ma l'*hospitalist* assisteva nella riconciliazione farmacologica, nell'educazione del paziente e della famiglia, e nel coordinamento della cura con il

medico di Medicina Generale per questioni mediche rilevanti o aggiornamenti.

Aspetto rilevante da sottolineare è l'impressione globale dei neurochirurghi e dello staff della migliore qualità di cura associata al SCM, con tempestiva identificazione e trattamento dei pazienti instabili, identificazione dei problemi medici alla dimissione e ottima comunicazione interdisciplinare.

Potenziali rischi del *comanagement*

La suddivisione delle responsabilità tra neurochirurghi e *hospitalist*, al di là delle situazioni ove questa è evidente (ad es. la gestione del drenaggio ventricolare esterno per il neurochirurgo e del diabete per l'*hospitalist*), può condurre a non chiarezza in alcune situazioni, con omissioni o duplicazioni degli interventi se non vi è coordinamento delle cure (ad es se sia neurochirurgo che *hospitalist* omettono di prescrivere antibiotici ad un paziente settico, ritenendo che ciò venga effettuato dall'altro clinico). Inoltre, quando anche i ruoli siano ben definiti, è sempre necessario un costante aggiornamento delle reciproche disposizioni, per evitare danni al paziente, come nel caso della sospensione della terapia corticosteroidica da parte del neurochirurgo, senza la consensuale modifica della terapia insulinica da parte dell'*hospitalist*, con rischio di ipoglicemia per il paziente.

La frammentazione della cura può inoltre produrre confusione nello staff e nel paziente stesso, che possono non sapere a quale clinico riferirsi per specifiche questioni.

Altro potenziale rischio è che, se da un lato il SCM facilita il neurochirurgo sollevandolo dal carico di reparto e consentendogli maggior impegno in sala operatoria, dall'altro può portare ad una deresponsabilizzazione, in particolare nel caso in cui l'*hospitalist* sia il medico di riferimento, lasciandolo nella precaria posizione di doversi occupare di problematiche che sono oltre la propria formazione ed esperienza.

La deresponsabilizzazione del chirurgo, la perdita di prestigio, nel caso di ineguaglianza nella relazione, e la sostenibilità del carico di lavoro possono ingenerare insoddisfazione nell'*hospitalist*.^{11,12}

Di fatto, l'atteggiamento positivo verso il SCM visto come estensione naturale delle competenze internistiche, non è stato unanime da subito né lo è tuttora, sia per aspetti economici che per questioni di carico di lavoro, formative, e legali.^{12,13}

E' stato obiettato il razionale economico del passaggio del lavoro di reparto a internisti, con stipendio minore rispetto ai chirurghi, posti in grado di eseguire più interventi, e di ricevere quindi gli incentivi legati ad un sistema di rimborso disfunzionale pagante più per il lavoro procedurale che per quello intellettuale. Va tuttavia puntualizzato che gli *Hospitalist* del SCM

della UCSF lavoravano certo di più, ma ricevevano per accordo un salario nettamente maggiore di quelli impegnati nei reparti medici.¹⁴

Analogamente, si intravede la necessità di porre un limite alle richieste di SCM sia in termini di numero di pazienti (un aumento del n. di pazienti per hospitalist aumenta la LOS) che relativamente alle specifiche modalità.¹⁵ Appare tutelante che l'hospitalist non sia deputato al ricovero del paziente, con la responsabilità non dovuta di decidere se l'intervento sia urgente o no (ad es. per un paziente con ematoma subdurale stabile).

Va inoltre ricordato che il successo del SCM in una specifica branca chirurgica può non essere riproducibile per altre chirurgie, e che l'hospitalist può sentirsi inadeguato, come formazione ed esperienza, a gestire problematiche subspecialistiche con conseguenti rischi medico legali.

In conclusione, in base alle esperienze riportate, è evidente che la definizione di ogni accordo di SCM, ed in particolare quello di pazienti neurochirurgici, deve essere formalmente modulata in base alle caratteristiche dell'Istituzione ed alle risorse disponibili, con chiara indicazione dei rispettivi ruoli e responsabilità tra chirurghi ed hospitalists.

In molti casi il Servizio si è evoluto per gradi, da una modalità di consulenza internistica tradizionale alla creazione di un gruppo di hospitalists dedicati, in alcuni casi esclusivamente, a pazienti neurochirurgici. Al Seattle's Harborview Medical Center, la maggior parte del SCM, iniziato nel 2005, veniva effettuata da hospitalist con particolare interesse ed esperienza in Neurochirurgia, che inoltre ricevevano una formazione specifica strutturata: partecipazione a conferenze neurochirurgiche settimanali, istruzione alla lettura di TC e MRI, lezioni pratiche da parte dei neurochirurghi sul modello della formazione per i residents.¹⁶

L'internista in neurochirurgia: esperienza dell'ospedale Bellaria

Il Servizio di Medicina Interna e quello di Neurochirurgia sono sempre stati storicamente affiatati nella realtà dell'Ospedale Bellaria di Bologna, sin dalla loro reciproca istituzione. Con la costituzione nel 2011 dell'IRCCS Scienze Neurologiche, le discipline neurologiche, neurochirurgiche, neuroradiologiche ed intensivistiche sono entrate in rapporto con la realtà universitaria e divenute luogo di formazione pratica e formale per le Scuole di Specialità.

In passato le problematiche internistiche del paziente neurochirurgico erano gestite con un'attività di consulenza tradizionale da parte dell'internista più esperto, anche specialista in Neurologia.

Attualmente l'attività di consulenza ordinaria

viene espletata dall'internista di turno al mattino se la richiesta viene inviata al mattino mentre, per richieste del pomeriggio, urgenti o no, e nella notte, non potendo recarsi in neurochirurgia per motivi logistici, il MDG fornisce indicazioni telefoniche alle quali seguirà, se necessario, la consulenza il giorno seguente. Una quota significativa delle consulenze viene comunque effettuata su richiesta nominale da un'internista con particolare esperienza nei pazienti neurochirurgici, esperta anche in problematiche di Malattie della Coagulazione e Tromboembolismo venoso.

La recente istituzione del PDTA dell'Emorragia Subaracnoidea (ESA) ha affiancato a questa modalità tradizionale di consulenza una innovativa gestione internistica proattiva, attualmente riservata a questi pazienti. Al loro arrivo in reparto neurochirurgico, provenienti dalla Sala Operatoria o trasferiti dalla Rianimazione/Postintensiva, ogni paziente con diagnosi di emorragia subaracnoidea viene valutato il giorno stesso da un internista, preferenzialmente appartenente ad un gruppo dedicato, che segue un protocollo definito per diagnosticare e trattare complicanze internistiche potenziali o in atto specifiche di tale condizione. Il paziente viene inoltre valutato nel complesso delle proprie comorbidità mediche, con segnalazione degli aspetti clinici rilevanti in ordine di priorità.

Il protocollo prevede l'identificazione di quanto segue.

Complicanze cardiache

Correlabili a iperattivazione simpatica, rilascio di catecolamine ed eventuale terapia con fluidi per prevenire il vasospasmo. Circa 1/3 dei pazienti con ESA presenta elevazione di marcatori di danno cardiaco (TnTI), o aritmie sopraventricolari o ventricolari (con incidenza di aritmie maligne del 5-8%). Alterazioni della cinetica cardiaca segmentaria ed ipocinesia globale sono registrate in proporzione variabile nei vari studi e, tra di esse, la cardiomiopatia di Tako-Tsubo rappresenta una specifica forma di disfunzione dell'apice ventricolare sx. Nel complesso, la presenza di complicanze cardiache definite come anomalie della cinetica segmentaria, elevazione di TnTI e BNP, ed alterazioni ECGgrafiche quali onda Q, depressione del tratto ST e alterazioni dell'onda T si correlano a morte, prognosi negativa e ischemia cerebrale tardiva. La comparsa di edema polmonare, descritta nell'8-23%, con una incidenza di EPA neurogeno del 2-8%, si correla ad ESA severa ed aumentata mortalità. Con l'utilizzo di tecniche intensivistiche è stato evidenziato come il monitoraggio della funzione cardiaca abbia ridotto l'incidenza di vasospasmo, deficit neurologici ischemici ritardati, infarto cerebrale da vasospasmo e le complicazioni cardiopolmonari.¹⁷

Pressione arteriosa

La gestione della terapia antiipertensiva deve tenere conto sia del rischio di risanguinamento, associato a valori di PA sistolica >160 mmHg, che di quello di ipoperfusione cerebrale. I pazienti con ipertensione arteriosa sistemica cronica necessitano di valori maggiori di PA per mantenere un'adeguata pressione di perfusione cerebrale e per essi si rende necessario mantenere una PA sistolica tra 140 e 160 mmHg. Vengono fornite raccomandazioni per il trattamento, che vanno comunque contestualizzate in base alle disponibilità dei farmaci nelle varie realtà ospedaliere.¹⁸

Iperglicemia/Ipoglicemia

L'iperglicemia è di frequente riscontro nel paziente con ESA, in rapporto ad iperglicemia da stress, SIRS, diabete mellito, terapia steroidea, NPT. Essa riflette la severità dell'ESA all'inizio e durante il decorso clinico. Vi è correlazione tra severità dell'ESA e livelli glicemici, ed elevati valori glicemici durante il corso clinico hanno maggiore valore prognostico negativo rispetto a quelli all'ammissione, potendo esacerbare il danno cerebrale. L'euglicemia, d'altronde, non esclude la presenza di una crisi metabolica da alterato metabolismo cerebrale di glucosio, o livelli ridotti di glucosio cerebrale. Poiché una ipoglicemia anche moderata si associa a vasospasmo, infarto cerebrale e disabilità a 3 mesi, vengono forniti come target per la terapia insulinica i valori raccomandati nel paziente critico, tra 140 e 180 mg/dl, e fornite indicazioni per la gestione della terapia insulinica, rimandando i casi di maggiore complessità allo specialista diabetologo.¹⁹

Febbre

La febbre, intesa come TC >38.3°C, è presente fino al 72% dei pazienti con ESA, rappresenta la più frequente complicanza medica e si correla alla severità dell'ESA ed alla quota ematica sub aracnoidea e intraventricolare. E' associata ad aumentate mortalità e LOS, peggiore prognosi, anche cognitiva, e vasospasmo. La febbre induce distress metabolico cerebrale, incrementa il danno ischemico, l'edema cerebrale e la pressione intracranica, e può indurre peggioramento neurologico. La diagnosi differenziale prioritaria è tra febbre di origine infettiva e febbre non infettiva. Quest'ultima esordisce più precocemente, entro la terza giornata, ma rimane sempre una diagnosi di esclusione. In questi pazienti vanno inoltre tenute presenti cause iatrogene di febbre, in rapporto, ad esempio, a terapia antiepilettica. Nel protocollo vengono date indicazioni per identificare complicanze infettive, per iniziare una terapia antibiotica empirica in attesa dell'esito degli esami colturali e per il trattamento della febbre stessa, anche se la terapia antipiretica classica

può risultare di limitata efficacia e possono rendersi necessarie misure intensivistiche.^{18,20}

Anemia

Riscontrabile nel 40-50% dei pazienti dopo ESA, in genere dopo circa 3-4 giorni e con una riduzione media di 3 g/dl, si associa a prognosi peggiore, anche se non è definito se per essere fattore di rischio indipendente o perché indicatore di severità. Il danno cerebrale espone a rischio di ipossia per valori emoglobinici inferiori, rispetto a quanto accade nel normale, e valori di HB <9 g/dl sono fattore di rischio per danno cerebrale nei casi di ESA severa. Vi è discordanza tra i valori target raccomandati nei diversi studi. Valori di HB >11 g/dl si associano a minore infarcimento emorragico e prognosi migliore, tuttavia la trasfusione con GRC, finalizzata ad aumentare la disponibilità cerebrale di O₂, può associarsi a complicanze mediche, vasospasmo, infezione e peggiore prognosi, pur rimanendo da definirne una eventuale relazione causale. Pertanto si conclude, in considerazione dei dati disponibili, che la decisione di trasfondere rimane basata sul giudizio clinico che valuti nello specifico paziente sia tolleranza all'anemia che il rapporto rischio/beneficio di un eventuale supporto trasfusionale.²¹

Iponatremia ipotonica

Definita come sodiemia <135 mmol/l, è il più comune disturbo elettrolitico dopo ESA, compare tra il 3° ed il 14° giorno e presenta una incidenza variabile dal 30 al 50%. Principali eziologie sono la Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS), causata da secrezione eccessiva di peptidi natriuretici su base adrenergica ed associata a ipovolemia, la Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH), associata a euvoolemia o lieve ipovolemia, o la frequente combinazione di entrambe. La conseguenza più temuta sono l'edema cerebrale e le convulsioni (per sodiemia <125-120 mmol/l), anche se altri possono essere i meccanismi implicati. L'iponatremia, inoltre, in particolare in corso di reidratazione idrica, correla ad elevato rischio di infarto cerebrale. La diagnosi differenziale e la prevenzione consistono nella valutazione accurata dello stato volumico e nella cauta correzione dei deficit volumici. Viene raccomandato lo stretto monitoraggio della sodiemia, segnalate le popolazioni più a rischio e suggeriti trattamenti (infusione di soluzione ipertonica al 3%, eventuale terapia con corticosteroidi), i quali vengono di norma gestiti, tuttavia, dallo specialista endocrinologo esperto in neuroendocrinologia.²²

A consulenza avvenuta, prescrizione della terapia e presa visione del risultato delle indagini e successivi interventi rimangono comunque sotto la responsabilità del neurochirurgo.

Ogni trasferimento in UO di Medicina viene valutato dopo visita dell'internista al letto del malato.

Nel tempo si è creato un pool di internisti prevalentemente coinvolti nelle problematiche neurochirurgiche, che partecipano alle riunioni settimanali del così definito "Gruppo Neurovascolare", occasioni di confronto informale e di apprendimento reciproco multidisciplinare tra neurochirurghi, neuroradiologi, neurologi, fisiatri, anestesisti ed internisti.

E' evidente che il servizio di Neurochirurgia dipende, per le problematiche mediche dei suoi pazienti, dalla presenza logisticamente utile di un gruppo di internisti preferibilmente con una quota di esperienza specifica.

Un eventuale processo di riorganizzazione delle realtà mediche ospedaliere potrebbe utilizzare le esperienze disponibili di specifici SCM come modello per un ripensamento gestionale che possa garantire tale presenza, ed eventualmente implementarla con la costituzione di un gruppo di internisti dedicati che svolgano un'attività on site nel reparto di Neurochirurgia, e gradatamente assumano le caratteristiche degli Hospitalist in SCM. Tale soluzione, da sperimentare, potrebbe auspicabilmente migliorare produttività, qualità, sicurezza e formazione.

Bibliografia

1. Watcher RM, Goldman L. The Emerging Role of "Hospitalists" in the American Health Care System. *New England Journal of Medicine* 1996;335(7):514-17.
2. Hoffman A, Hatefi A, Watcher R. Hospitalists, value and the future. *Future Hospital Journal* 2016;3(1):62-4.
3. Watcher RM, Goldman L. The hospitalist movement 5 years later. *JAMA* 2002;287:487-94.
4. Paterson MC. A Systematic Review of Outcomes and Quality Measures in Adult Patients Cared for by Hospitalists vs NonHospitalists. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):248-54.
5. Ketha SS, Jaffer AK. Hospitalist as a Medical Consultant. In: Jaffer AK, Grant P. *Perioperative Medicine: Medical Consultation and Co-management.* Wiley-Blackwell, New Jersey, 2012, Chapter 1-2.
6. Rohatgi N, Loftus P, Grujic, et al. Surgical Comanagement by Hospitalists Improves Patient Outcomes. A Propensity Score Analysis. *Annals of Surgery* 2016;XX(X):1-8.
7. Phy MP, Vanness DJ, Melton J, et al. Effects of a Hospitalist Model on Elderly Patients With Hip Fracture. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):796-801.
8. Huddleston JM, Long KH, Naessens JM et al. Medical and Surgical Comanagement after Elective Hip and Knee Arthroplasty: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):28-38.
9. Auerbach AD, Watcher R, Cheng Q et al. Comanagement of Surgical Patients Between Neurosurgeons and Hospitalists. *Arch int Med.* 2010;170(22):2004-10.
10. Levin D, Glasheen JJ. Achieving Comanagement's Potential Requires System Redesign and Hospitalist-Focused Training. *Arch Intern Med.* 2011;171(14):1299-300.
11. Cheng HQ. Comanagement Hospitalist Services for Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 2015;26:295-300.
12. Gesensway D. Feeling pressure to admit surgical patients? Hospitalist work to set limits on co-management arrangements. *Today's Hospitalist* 2008;January.
13. O'Malley P. Surgical Comanagement: Can We Afford to Do This? *Arch Intern Med* 2010;170(22):1965.
14. Watcher B. Hospitalist Co-Management Of Neurosurgery Patients: The Inside Story Of A Winning Intervention. *Watcher's World* 2010;December 23.
15. Watcher RM. Hospitalist Workload. The Search for the Magic Number. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):794-5.
16. Gesensway D. Neurosurgery: the last comanagement frontier. *Today's Hospitalist* 2010;December.
17. Bruder N, Rabinstein A. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Cardiovascular and Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.* *Neurocrit Care.* 2011;15:257-69.
18. Connolly Medical Measures to Prevent Rebleeding After aSAH. *Stroke* 2012;10.
19. Schumutzhard E, Rabinstein A. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage and Glucose Management. *Neurocrit Care.* 2011;15:281-6.
20. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Fever Management in SAH. *Neurocrit Care.* 2011;15:287-94.
21. Le Roux PD. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Anemia and Transfusion After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15:342-53.
22. Rabinstein A, Bruder N. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Management of Hyponatremia and Volume Contraction. *Neurocrit Care.* 2011;15:354-60.

L'internista nel reparto di ostetricia

Aldo Maina, Valentina Donvito, Luigi Balbi

Servizio di Medicina Interna, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Introduzione

Le gravidanze a rischio di complicanze per cause mediche sono in aumento.

E' oggi ben chiaro che le malattie di interesse medico che complicano la gravidanza sono a livello mondiale una delle principali cause di mortalità e morbilità materna. Globalmente le cause indirette sono responsabili di un terzo delle morti materne. In UK le cause indirette di mortalità materna superano quelle dirette sia a livello complessivo che in ogni fase della gravidanza e del post-partum. I dati italiani più recenti relativi al periodo 2006-2012 riportano una mortalità pari a 8,9 per 100.000 gravidanze che per i 2/3 è riferibile a cause dirette.¹

Nell'ultimo studio di sorveglianza relativo agli anni 2012-2014 in UK e Irlanda, 2/3 delle morti materne (prevalenza 8,5/100.000) si sono verificate per cause indirette mediche e psichiatriche (Figura 1). In 2/3 dei casi era presente una comorbilità e in 2/3 dei casi la patologia era preesistente alla gravidanza. La principale causa indiretta di mortalità materna è quella cardiaca (2/100.000). L'obesità era presente nel 33% dei casi e il sovrappeso nel 18%. Lo stesso studio di sorveglianza anglosassone conduce un'osservazione sui *case report* di mortalità materna e conclude che più della metà dei casi di mortalità da cause indirette sono legati ad assistenza inadeguata, inappropriata, ritardata od omissiva. In alcuni casi la terapia è stata omessa nella convinzione errata che il trattamento fosse dannoso per la gravidanza o il feto.

In presenza di comorbilità aumenta anche il ri-

schio di complicazioni e di morte materna da cause dirette per complicanze ostetriche. Analizzando i fattori di rischio legati alle 5 principali cause di morte materna (eclampsia, embolia polmonare, sepsi grave, embolia amniotica, emorragia peripartum) ed effettuando un'analisi multivariata, le comorbilità materne sono il principale fattore di rischio per mortalità materna da cause dirette.² In Italia i dati ufficiali ISTAT del 2012 risultano in una considerevole sottostima dei dati di mortalità materna rispetto a quelli reali.³

C'è la netta percezione che la gravidanza agisca come una sorta di stress test che evidenzia le situazioni subcliniche e risulti al tempo stesso predittiva del rischio clinico negli anni successivi, anche a lungo termine.^{4,5} Il diabete gestazionale è predittivo del rischio di sviluppare il diabete nei 5-10 anni successivi, la preeclampsia è associata ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari nel lungo periodo, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio clinico. Queste situazioni mediche non solo richiedono un intervento immediato ma offrono la possibilità di azioni di prevenzione secondaria.

La richiesta di migliorare l'assistenza medica alle donne, prima, durante e dopo una gravidanza è seriamente motivata e richiede un approccio e una preparazione multidisciplinare. E' una questione di grande interesse preventivo che richiede competenze mediche e organizzative che devono essere adattate alle risorse dei diversi sistemi sanitari.

La valutazione della donna in gravidanza comporta sempre anche una valutazione sul benessere fetale, che, ovviamente, va effettuata con l'aiuto dello specialista ostetrico. In molti casi può essere "terapeutico" per la donna l'espletamento del parto, se l'epoca di gravidanza e le condizioni fetali lo consentono. In altri casi sarà più opportuno cercare di consentire la prosecuzione della gravidanza, attuando le opportune misure terapeutiche per migliorare il benessere materno e conseguentemente fetale. In casi estremi, nelle rare situazioni in cui il benessere materno e la sopravvivenza fetale risultino incompatibili, potrà essere necessario decidere per l'interruzione della gravidanza.

La medicina materna serve ad ottimizzare la salute delle donne con patologie preesistenti rendendo possibile la gravidanza e a ridurre o prevenire l'insorgenza di situazioni patologiche prevedibili e il numero

Corrispondente: Aldo Maina, Servizio di Medicina Interna, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia.
Tel.: +39.011.3135735 - Fax: +39.011.3134744.
E-mail: aldomaina@gmail.com

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

©Copyright A. Maina et al., 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):67-77

di urgenze/emergenze a queste conseguenti. Gli interventi dovrebbero precedere l'inizio della gravidanza (counseling preconcezionale) ed essere riprogrammati per tutto il decorso della gravidanza stessa, modificando dove necessario l'intervento farmacologico senza improvvise sospensioni dei trattamenti, utili e possibili anche in gravidanza. Solo raramente e per condizioni critiche per la salute materna, il consiglio potrebbe essere quello di evitare o rinviare la gravidanza. Il beneficio di un intervento appropriato sulla salute materna riduce il rischio di complicanze della gravidanza, incide sul benessere fetale e migliora gli *outcomes* a lungo termine, ben oltre i 9 mesi della gravidanza e il parto.

Ad aumentare l'incidenza delle malattie di interesse internistico e la vulnerabilità nella sfera ostetrica concorrono diversi fattori:

- l'aumento dell'età delle donne in gravidanza: età media al primo figlio 32 anni, età materna media 34 anni, ma in Italia più del 30% ha un'età superiore a 35 anni e il 6% è superiore a 40.
- la crescente prevalenza del sovrappeso e dell'obesità.
- le gravidanze sempre più frequenti in donne con malattie croniche invalidanti (insufficienza cronica d'organo, patologie autoimmuni sistemiche, pa-

zienti trapiantate, cardiopatie congenite operate).

- l'immigrazione di donne provenienti da Paesi con scarsa assistenza sanitaria. Queste pazienti con patologie croniche anche gravi (ipertensione, esiti di cardite reumatica, pielonefrite cronica, epatiti croniche, sifilide, HIV, ecc.) ma misconosciute, e in fase asintomatica all'inizio della gravidanza, possono andare incontro nel corso della gestazione ad un'accelerazione della storia naturale della malattia con aggravamento del quadro clinico.
- la mancanza di informazioni sull'effetto e il profilo di sicurezza di molti farmaci in gravidanza: induce in non pochi casi alla sospensione - o alla autosospensione - della terapia ed al conseguente peggioramento delle manifestazioni cliniche.
- l'aumento del ricorso alle tecniche di fecondazione assistita che amplificano le sollecitazioni fisiologiche proprie della gravidanza.
- l'aumento del numero di gravidanze gemellari legato alle tecniche di fecondazione assistita.

Alcune complicanze mediche della gravidanza comportano inoltre un aumento dei rischi ostetrici (soprattutto la prematurità) e del numero dei parti con taglio cesareo per indicazione materna. Tutto questo coinvolge anche il medico d'urgenza perché una parte

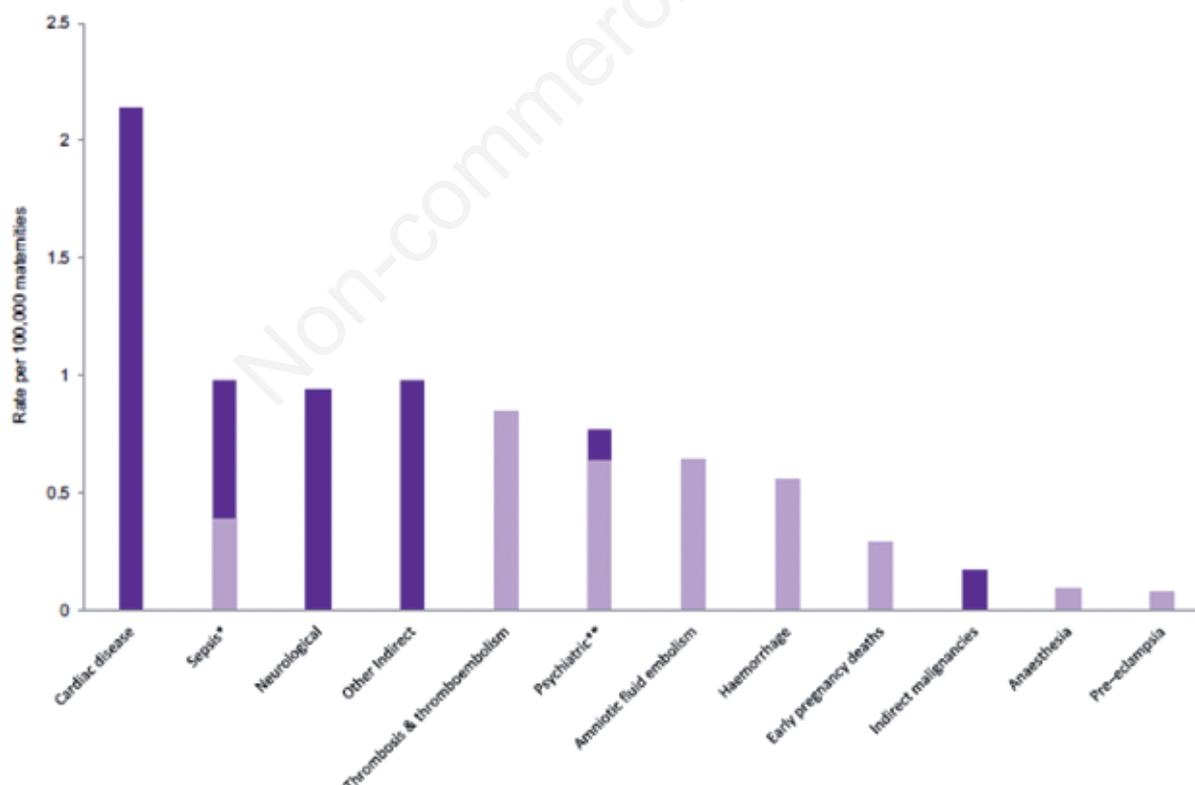


Figura 1. La mortalità materna nel Regno Unito 2012-2014. Le barre scure rappresentano le cause indirette, quelle chiare le cause dirette. Fonte: MMBRACE -UK.² *Tassi di sepsi da cause dirette (sepsi del tratto genitale e correlate alla gravidanza) in chiaro, da cause indirette (polmoniti e altro) in scuro; **tassi di mortalità per suicidio in chiaro, da altre cause (farmaci/alcool) in scuro.

di queste patologie concomitanti o concausate dalla gravidanza possono essere causa di accesso in Pronto Soccorso per situazioni acute.

Il trattamento di una patologia acuta in una donna in stato di gravidanza è una situazione impegnativa in quanto aumenta il numero delle variabili: la condizione gravidica comporta automaticamente ricadute su due pazienti, la madre e il feto, e, se da un lato modifica la reattività della paziente alla malattia e alle cure, dall'altro vi è da tener conto delle ripercussioni della malattia e delle cure sulla gravidanza.

Gli schemi di valutazione diagnostica e le modalità di azione del medico d'urgenza possono essere considerevolmente modificati dall'apprendere che la paziente è in stato di gravidanza. Viene a mancare l'abituale confidenza con i mezzi diagnostici e terapeutici, l'eccesso di cautela rischia di bloccare il processo decisionale, la tempestività di azione lascia spazio a un comportamento rinunciatario o talora omissivo. Ma, in condizioni di urgenza, omettere o ritardare una diagnosi o un trattamento in una paziente gravida comporta rischi uguali o anche superiori perché la salute materna è in stretta relazione col benessere fetale.

In fase diagnostica è consigliabile procedere prima con i mezzi meno invasivi e rischiosi, passando poi senza troppe incertezze, quando la situazione lo richiede per gravità, anche alla diagnostica radiologica che, con i mezzi moderni ed alcune limitazioni, è praticabile anche in gravidanza con adeguate protezioni.

Lo stato di gravidanza richiede all'organismo della donna un grande sforzo di adattamento a livello di tutti i sistemi ed organi. Se questo adattamento avviene, la gravidanza procede in modo fisiologico; se non si verifica in modo adeguato scaturiscono situazioni patologiche.⁴ È necessario ricordare che per lo stesso motivo lo stato di gravidanza modifica alcuni dati obiettivi (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, edemi, ecc...), e che i parametri fisiologici e i valori di riferimento per la gravidanza di molti dati di chimica clinica non sono quelli usuali. Questo fatto ha considerevole importanza in fase diagnostica anche perché i laboratori normalmente non forniscono i dati adattati per lo stato di gravidanza e l'epoca gestazionale. Alcuni riferimenti biochimici quindi perdono il valore diagnostico o predittivo oppure non sono validati per la gravidanza. Analoghe considerazioni vanno applicate alla diagnostica strumentale.

In ambito terapeutico la somministrazione di farmaci deve tener conto di:

- passaggio transplacentare ed eventuali danni embriofetali, diversi a seconda del tipo di farmaco, delle modalità e dei tempi di somministrazione e dell'epoca di gestazione.
- alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche legate alla gravidanza (legame con proteine plasmatiche, volume di distribuzione, filtrazione renale e

metabolismo epatico): di fatto la clearance del farmaco è aumentata e i livelli ematici e tissutali di molte sostanze terapeutiche, a parità di dose, risultano inferiori.

- interferenza con le modalità di assistenza al parto (esempio: necessità di sospensione/riduzione temporanea della terapia anticoagulante).

Le informazioni aggiornate sui farmaci in gravidanza sono reperibili sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it).

Il follow-up. La cronologia di evoluzione di alcune patologie cambia notevolmente per effetto della gravidanza a causa degli adattamenti fisiologici sull'organismo materno e per effetto dell'approssimarsi della data del parto. Questa dinamica vale per l'ipertensione, le patologie cardiache, renali, metaboliche. Il messaggio è quello di richiedere controlli clinici più ravvicinati che di regola, con intervalli di giorni-settimane anziché di settimane-mesi.

Farmaci in gravidanza

La prescrizione di farmaci in gravidanza deve rispondere a criteri di reale necessità e comprovata efficacia; a questi si aggiungono dei requisiti di sicurezza di impiego che presuppongono una conoscenza degli effetti di una certa sostanza sul prodotto del concepimento.

Le conoscenze scientifiche sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza sono piuttosto limitate: ad esse si frappongono considerazioni di ordine etico, legale ed emotivo.

I dati certi in un senso o nell'altro sono relativamente scarsi e spesso ci si trova ad operare scelte terapeutiche in condizioni di incertezza o di carenza di informazioni.

Molte delle conoscenze disponibili sono derivate da studi di sorveglianza post-marketing in donne esposte e non da studi sperimentali veri e propri. Gli studi post-marketing permettono di cogliere aspetti e conseguenze in teoria poco prevedibili dell'esposizione a farmaci.

Per non sbagliare dobbiamo cercare di sfruttare al meglio le risorse disponibili, anche a livello interdisciplinare, mantenendo comunque un atteggiamento di cautela e di rigore prescrittivo. Di fatto questo atteggiamento di prudenza non deve trasformarsi in astensionismo terapeutico che può danneggiare la donna o lo stesso andamento della gravidanza. Al contrario un atteggiamento prescrittivo troppo liberale e la cattiva informazione possono causare danni la cui portata è valutabile solo a posteriori. Consigliamo pertanto di prescrivere farmaci su cui esista più esperienza (e quindi presenti da più tempo sul mercato) e di ragionare sempre per molecola e non per classe di farmaci, anche se alcuni tipi di danno sono classe spe-

cifici. La lista di farmaci controindicati in modo assoluto è molto breve e può essere facilmente ricordata.

In ogni caso bisogna far riferimento a dati aggiornati (database: Medline, Reprotox, AIFA).

Effetti della gravidanza sulla farmacodinamica e farmacocinetica

Si osserva un notevole aumento del volume di distribuzione del farmaco (6-8 litri) per effetto dell'aumento dell'acqua corporea. Le proteine plasmatiche sono in generale soggette a considerevole calo: l'albumina scende fisiologicamente di 1 g/dl e questo comporta una riduzione della quota di farmaco legata alle proteine mentre resta invariata la quota libera.

La clearance epatica dei farmaci può essere modificata e aumentata per effetto dell'attivazione dei sistemi enzimatici (citocromi), mentre il flusso epatico resta invariato.

Aumenta considerevolmente il flusso plasmatico renale, fino a raddoppiare nel corso del terzo trimestre: l'eliminazione dei farmaci metabolizzati per via renale è più rapida (penicilline, cefalosporine, digossina) e i dosaggi vanno adeguati.

Passaggio transplacentare dei farmaci

La diffusione dei farmaci attraverso la placenta avviene con un meccanismo di diffusione facilitata passiva che richiede la presenza di un *carrier* proteico.

I farmaci liposolubili, quelli non ionizzati, quelli a basso peso molecolare (<1000 daltons) passano più facilmente di quelli con caratteristiche opposte.

L'esposizione è minima o assente per effetto di un'unica somministrazione di certe molecole. Al contrario in caso di somministrazioni ripetute a medio-lungo termine, il passaggio transplacentare è praticamente inevitabile, anche se in taluni casi minimo.

I rischi connessi all'esposizione a farmaci in gravidanza sono riconducibili alla potenzialità teratogena, ma non solo a questa. È importante se il periodo di esposizione coincide con la finestra di maggior suscettibilità al danno. Le sostanze teratogene vengono classificate in teratogeni ad alto rischio (talidomide, isotretinoina: le malformazioni compaiono in ¼ dei soggetti esposti) e teratogeni a rischio moderato come l'acido valproico, la carbamazepina, la pseudoefedrina, i dicumarolici (aumentano considerevolmente il rischio malformativo specifico ma con un rischio assoluto <10%).

Esistono anche rischi legati a meccanismi di embrio- o fetotossicità che comportano un danno funzionale (es. ototossicità da aminoglicosidi, oligoamnioti e danno renale da ACE inibitori). È noto che alcune forme di danno neurologico funzionale si possono evi-

denziare solo a distanza di qualche tempo dalla nascita, come nel caso dell'esposizione all'alcool.

Molto più recente è la segnalazione che alcuni farmaci presenti nel seme maschile possono determinare un danno (griseofulvina, finasteride).

D'altra parte il rischio malformativo esiste (il 2% dei nati presenta una malformazione maggiore) ed è legato anche ad altri fattori: alterazioni genetiche, infezioni, patologie materne e contaminazioni ambientali sono probabilmente più importanti.

Dove reperire le informazioni?

La scheda tecnica di registrazione del farmaco presenta evidenti limiti ed è di fatto un ostacolo all'informazione e alla corretta prescrizione nelle donne in stato di gravidanza. È chiaro che al momento della registrazione del farmaco nessun produttore ha sperimentato il farmaco in gravidanza (se non in casi eccezionali) e molto spesso l'impiego ha le caratteristiche dell'"off-label" con tutte le implicazioni che ne derivano.

I motori di ricerca e le banche dati (Pubmed, Embase, Teris, Reprotox) sono sicuramente di aiuto ma la consultazione può richiedere tempo.

Alcuni siti online (RCOG, SaperiDoc, Agenzia del farmaco, ICBD) offrono informazioni aggiornate e basate sui dati pubblicati e recensiti.

Comportamento prescrittivo

La decisione è centrata sulla donna (fase di gestazione e indicazione al trattamento, dose e durata della terapia) e non sul farmaco in sé. Potrà essere utile tenere a mente una breve lista di farmaci per cui vi sono evidenze di danno embriofetale (Tabella 1). In ogni caso sarà importante la valutazione rischio/beneficio nel singolo caso.

Consulenza internistica in gravidanza

Dispnea e dolore toracico

Un certo grado di dispnea è fisiologico in gravidanza: l'iperventilazione mediata dal progesterone consente di compensare l'aumento del consumo di ossigeno e la fisiologica riduzione della capacità funzionale residua, per il sollevamento del diaframma.

Il problema del clinico è quello di definire quando questo sintomo è espressione di patologia.

I caratteri della dispnea "da gravidanza" sono: la comparsa a riposo e tipicamente durante la conversazione, una dispnea che scompare se ci si distrae e con l'attività. L'esame obiettivo non evidenzia tachicardia né alcun dato patologico respiratorio. La saturimetria

è nella norma. Un suggerimento pratico per aiutare il clinico può essere quello di far effettuare un breve e piccolo sforzo alla paziente, come salire le scale, per valutare il grado di dispnea con un esercizio leggero e monitorare la saturimetria. Un dato rassicurante è se la saturimetria si mantiene stabile.⁶

La diagnosi differenziale della dispnea in gravidanza deve prendere in considerazione l'attacco d'asma, le infezioni bronchiali e/o polmonari, lo scompenso cardiaco e, se accompagnato da dolore toracico, anche il pneumotorace, l'infarto e l'embolia polmonare.

Asma

L'asma rappresenta una dei più frequenti problemi medici da affrontare in gravidanza, poichè colpisce più del 7% delle donne in età fertile.

Durante la gravidanza circa un terzo delle pazienti va incontro ad un peggioramento e le donne con asma grave prima della gravidanza sono a maggior rischio di riacutizzazioni (in più del 50% dei casi necessitano di ricovero). Nei casi non sufficientemente controllati dal trattamento medico, queste donne sono a più elevato rischio di avere anche complicanze della gravidanza: preeclampsia, diabete gestazionale, parto pretermine, ridotta crescita fetale, basso peso alla nascita, morte fetale o perinatale, parto mediante taglio cesareo.

L'attacco di asma acuto si presenta anche in gravidanza con i sintomi tipici della dispnea, tosse, sibili, aumento della frequenza respiratoria e tachicardia, e quando è grave ed a rischio per la vita, si associa cianosi, silenzio respiratorio, aritmia, ipotensione, ipercapnia.

Il trattamento non differisce da quello abituale al di fuori della gravidanza:

- ossigenoterapia a flussi elevati in modo da mantenere la $Sat_{O_2} > 95\%$;
- reperire un accesso venoso e introdurre liquidi in caso di disidratazione;

Tabella 1. Farmaci con evidenza di danno embrio-fetale.

ACE inibitori	Ciclofosfamide
Metotrexate	Ribarivina
Acido valproico	Chinino
Micofenolato	Talidomide
Aminoglicosidi	Finasteride
Miltefosina	Tetracicline
Bosentan	Isotretinoina
Misoprostolo	Warfarin
Carbamazepina	Leflunomide
Paroxetina	Tiocolchicoside
Vitamina A (>10.000 U/die)	

- nebulizzazione con salbutamolo e in seconda linea anche con con ipratropio bromuro;
- corticosteroidi per via sistemica.

Poiché la pO_2 nel sangue del cordone ombelicale è normalmente più bassa di quella placentare, l'ipossipemia materna si traduce rapidamente in ipossia fetale, con possibile sofferenza acuta e cronica. Pertanto con un feto ad epoca gestazionale superiore alle 24 settimane, sarà necessario anche attuare il monitoraggio ostetrico.

L'attacco acuto di asma è molto raro durante il travaglio e il parto, probabilmente a causa degli alti livelli di steroidi endogeni circolanti.⁷

Infezioni

Le infezioni broncopulmonari batteriche non sono più frequenti in gravidanza ma devono essere trattate tempestivamente con uno dei numerosi antibiotici di uso sicuro in gravidanza: soltanto gli aminoglicosidi e le tetracicline infatti dovrebbero essere evitati in gravidanza.

Esiste però una maggiore suscettibilità alle infezioni virali, come il virus della Varicella Zoster e l'influenza. La radiografia del torace deve essere effettuata senza indugio, se viene sospettata la polmonite, e la terapia con antivirali (acyclovir, oseltamivir) iniziata tempestivamente.

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per tutte le donne in gravidanza: mentre in Italia l'influenza H1N1 ha determinato negli ultimi anni ben 5 morti materne, in UK a fronte di una copertura vaccinale molto vasta, ne è stato segnalato solo un caso.²

Scompenso cardiaco

La prevalenza delle cardiopatie in gravidanza nei paesi occidentali è dello 0.5-1%, ed il dato è rimasto costante negli ultimi trent'anni. Elementi di novità sono invece il tipo di cardiopatia riscontrato e l'aumento della mortalità materna dovuta alle cardiopatie: sono aumentate le donne con cardiopatia congenita che raggiungono l'età fertile, è aumentata l'incidenza della cardiopatia ischemica, per l'aumento dell'età media delle donne alla prima gravidanza, per l'incremento dell'abitudine al fumo e il mutamento delle abitudini di vita con tendenza all'obesità. Infine nonostante sia molto diminuita la prevalenza della malattia reumatica nella nostra popolazione, l'immigrazione crescente degli ultimi decenni ha portato alla ricomparsa delle cardiopatie reumatiche nelle donne provenienti da paesi in via di sviluppo, paesi in cui il reumatismo articolare acuto è ancora molto diffuso. Queste donne costituiscono una popolazione ad elevato rischio di complicanze durante la gestazione.

Tra le cause di insufficienza cardiaca in donne in gravidanza senz'altro la più frequente è la stenosi mitralica grave, che risulta essere uno dei vizi valvolari peggio tollerati in gravidanza. La situazione di compenso precario può rendersi manifesta già nei primi mesi di gravidanza anche se il culmine dei mutamenti emodinamici viene raggiunto tra la 26° e la 30° settimana di gestazione. Le valvulopatie con insufficienza e normale funzione ventricolare sono invece a basso rischio di scompenso. La peggiore prognosi materna si ha nelle classi funzionali NYHA III e IV, a prescindere dalla natura della lesione. La compresenza di comorbidità ostetrica (preeclampsia, anemia, infezioni) è causa di aggravamento della prognosi.^{8,9}

L'ecocardiogramma è il test diagnostico per eccellenza in questi casi, tenendo presente che se ci troviamo nel quadro dell'ipertensione gestazionale/preeclampsia (vedi oltre) l'edema polmonare e un certo grado di insufficienza cardiaca possono essere la complicità di questa patologia e non il segno di una cardiopatia concomitante.

Il trattamento terapeutico si avvale di diuretici (prima scelta è la furosemide) e beta-bloccanti e ove necessario anche l'utilizzo dei nitrati è consentito. Gli ACE-inibitori e gli inibitori del recettore dell'angiotensina sono invece controindicati per i possibili danni fetali. Tali farmaci possono invece essere usati durante il puerperio anche in corso di allattamento.

In caso di FA di recente insorgenza è possibile attuare anche in gravidanza la cardioversione elettrica; in alternativa i farmaci utilizzabili sono il verapamil, il propafenone, la digossina quando indicata.

La terapia anticoagulante e antiaggregante si avvale di eparina a basso peso molecolare (EBPM) o non frazionata (UFH) e di aspirina a basse dosi, farmaci per i quali vi è ampia documentazione sulla sicurezza in gravidanza.¹⁰ Diverso è invece il discorso sul warfarin il cui utilizzo in gravidanza è come noto limitato dal rischio teratogeno nel primo trimestre e rischio di danno fetale anche nella seconda parte della gravidanza. Gli inibitori della vitamina K trovano impiego soltanto in alcune condizioni particolari quali la presenza di protesi valvolari meccaniche. L'utilizzo dei DOACs (nuovi anticoagulanti orali diretti) in gravidanza non è al momento consentito.

Se ci si trova in presenza di stenosi mitralica serrata, con scarsa risposta al trattamento medico, è possibile ricorrere alla dilatazione valvolare percutanea, se l'epoca di gravidanza (dopo la 15° settimana) e la morfologia valvolare lo consentono.

Soltanto in casi eccezionali si indirizzerà la paziente alla chirurgia per la ricostruzione o eventualmente alla sostituzione valvolare, sapendo che tali procedure sono gravate da elevata mortalità fetale (30%).

Un'altra situazione, molto meno frequente, che può presentarsi con i segni e sintomi dello scompenso

cardiaco in gravidanza è la cosiddetta cardiomiopatia peripartum.^{11,12} Si tratta di una cardiomiopatia ipocinetica caratterizzata dall'esordio negli ultimi mesi di gravidanza o nei primi 5-6 mesi dopo il parto, in donne senza cardiopatia nota.

L'ECG, l'ecocardiogramma, la misura del BNP, la radiografia del torace aiuteranno nella diagnosi. I principi del trattamento dello scompenso cardiaco acuto dovuto alla cardiomiopatia peripartum sono quelli abituali.

La valutazione sul *timing* dell'espletamento del parto deve essere affrontata in *team* multidisciplinare, considerando l'epoca di gravidanza e le condizioni cliniche della donna e del feto. E' da tenere presente la possibile associazione con la preeclampsia che può aggravare il quadro clinico e porre problemi di diagnosi differenziale.

La prognosi è correlata alla ripresa della funzione ventricolare dopo il parto: nel 90% dei casi il miglioramento è totale o parziale, soprattutto nei casi associati ad ipertensione, mentre nel restante 10% dei casi la mortalità è elevata in assenza di trapianto.

Embolia polmonare

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta ancora nei paesi occidentali una delle più importanti cause di morte materna direttamente correlata alla gravidanza. Ogni donna in gravidanza deve essere considerata a rischio di tromboembolismo poiché tale rischio è aumentato rispetto alla popolazione di donne in età fertile da 5 a 10 volte, è costante in tutti i trimestri ed aumenta ulteriormente nel periodo del puerperio.¹³

Come ricordato dalla recente Raccomandazione del Ministero della Salute¹⁴ per ridurre l'incidenza della TEV ed in particolare dell'embolia polmonare fatale, ogni sforzo deve essere fatto per:

- identificare le donne a rischio di tromboembolismo da sottoporre a profilassi (Tabella 2);¹⁵
- diagnosticare tempestivamente ogni trombosi venosa profonda;
- adottare una terapia efficace e sicura per la madre e il feto.

La diagnosi di embolia polmonare deve essere sospettata in ogni donna che abbia dispnea, tachicardia e/o dolore toracico ad esordio improvviso, e deve essere indagata anche con indagini strumentali: l'ecodoppler venoso può condurre alla diagnosi di una concomitante trombosi venosa profonda, nel qual caso l'embolia polmonare si ritiene indirettamente confermata ed il trattamento proseguito; altrimenti si deve procedere ad effettuare la scintigrafia perfusionale oppure l'angioTAC spirale, a seconda della disponibilità della struttura sanitaria e della presenza o meno di un Rx Torace normale. Quest'ultima indagine va effettuata per escludere altre possibili diagnosi come il pneumotorace o la polmonite.

Non è utile la valutazione del D-dimero, in quanto risulta aumentato anche nella gravidanza normale,

così come gli score di probabilità clinica pubblicati che non sono stati validati per la gravidanza e pertanto non sono applicabili.

Nel sospetto clinico di embolia polmonare si raccomanda di iniziare il trattamento con eparina a basso peso molecolare e programmare in breve tempo il test di conferma.

Di scarsa utilità per la diagnosi sono la valutazione dell'ECG, dell'Emogasanalisi e dell'Ecocardiogramma, che si modificano in modo significativo soltanto in caso di embolia polmonare estesa o massiva. Questi esami sono dunque utilizzati per il monitoraggio del sovraccarico ventricolare destro e dell'ipossiemia nelle pazienti instabili, e possono guidare l'indicazione al trasferimento in terapia intensiva e il ricorso alla trombolisi. La percentuale di complicanze emorragiche correlate alla trombolisi è sovrapponibile a quella della popolazione generale (1-6%). Nei casi meno gravi e con stabilità clinica il trattamento con EBPM sarà proseguito per tutta la gravidanza e per almeno 6 settimane dopo il parto, e/o per il tempo necessario a raggiungere una durata di trattamento di almeno 3-6 mesi.

L'utilizzo di filtri cavali temporanei è stato adottato nella pratica clinica nei casi ad elevato rischio emorragico (es. in prossimità del parto o in caso di placenta previa) oppure in caso di fallimento della terapia pur correttamente eseguita. Non sono segnalate complicanze nel loro utilizzo in gravidanza e la modalità del parto non è condizionata dalla loro presenza.

Il warfarin per questa indicazione, è controindicato

in gravidanza, ma poiché non passa nel latte materno, può essere utilizzato dopo il parto in sostituzione dell'eparina.

Cardiopatía ischemica

La cardiopatía ischemica è al giorno d'oggi una causa di morbilità e mortalità materna sempre meno rara. L'incidenza di IMA in gravidanza è circa 6/100.000 parti, ed il rischio è aumentato con l'età, l'obesità, l'elevato numero di parti, il fumo di sigarette, il diabete, l'ipertensione cronica preesistente alla gravidanza, la familiarità, la presenza di stati trombofilici.¹⁶ L'eziologia è in molti casi l'aterosclerosi coronarica, ma può essere in causa anche la dissezione coronarica, con coinvolgimento di più vasi, e più frequente insorgenza dopo il parto.

La presentazione clinica può non essere tipica, con nausea, epigastralgia e vomito, oltre che dolore toracico o epigastrico. Si pone in questo caso la diagnosi differenziale con l'esofagite da reflusso gastro-esofageo, molto più frequente in gravidanza a causa dell'effetto del progesterone sullo sfintere esofageo. Per il trattamento in questo caso è possibile utilizzare gli antiacidi, antiH2 e gli inibitori della pompa protonica.

Nelle donne che presentano fattori di rischio e che giungono all'attenzione per dolore toracico o sintomi correlati bisogna effettuare le indagini abituali cioè l'ECG e gli enzimi cardiaci, che in genere sono dia-

Tabella 2. Fattori di rischio di tromboembolismo associati alla gravidanza.

Maggiori	Minori
Pregresso TEV	Età >35 anni
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)	Parità ≥3
Trombofilia ad alto rischio (omozigosi V leiden e F.II, deficit antitrombina, prot. C e S, associazione di più trombofilie a basso rischio)	Trombofilia a basso rischio (fattore V leiden o mutazione protrombina in eterozigosi, APL)
Obesità BMI ≥40	Obesità (BMI ≥30<40)
Patologie internistiche (s. nefrosica, IBD, cardiomiopatia, trombocitemia, policitemia, diabete i con nefropatia, anemia falciforme, LES attivo)	Familiarità (1° grado) per TEV non provocata o estrogeno-correlata
Abuso di sostanze e.v.	Fumo
Patologia oncologica	Varici con stasi venosa
OHSS (s. da iperstimolazione ovarica)	Riduzione della motilità (es. paraplegia)
Preeclampsia grave	Fecondazione assistita
Intervento chirurgico (escluso TC) durante il ricovero (cfr. con protocollo chirurgia su tempi di somministrazione)	Gemellarità
	Infezioni sistemiche
Allettamento >4 gg (pprom, mpp)	Iperemesi
	Preeclampsia lieve/moderata
	Morte endouterina del feto
	Recente (<2 week) viaggio aereo di durata >4 ore

Modificato da RCOG 2015, Green Guidelines n. 37.¹⁵

gnostici. E' bene ricordare che alcune delle modificazioni elettrocardiografiche "fisiologiche" per la gravidanza possono generare dubbi interpretativi (sottoslivellamento dell'ST-T, inversione dell'onda T) e che la troponina può dare falsi positivi prima o dopo il parto ed in presenza di preeclampsia.

Si può porre la diagnosi differenziale con la dissecazione aortica, cui le donne in gravidanza sono maggiormente predisposte, sulla base di modificazioni strutturali della parete arteriosa e di condizioni predisponenti individuali congenite o acquisite, quali la sindrome di Marfan e l'ipertensione arteriosa.¹⁷

L'angioplastica coronarica percutanea è il trattamento di scelta e deve essere immediatamente attuato anche in gravidanza.

Il parto dovrebbe essere dilazionato di almeno due-tre settimane dopo un infarto in gravidanza. La modalità dovrà essere concordata in regime multidisciplinare sulla base delle condizioni materne e delle indicazioni ostetriche.

Per quanto riguarda il rischio radiologico di esposizione fetale per gli accertamenti citati non vi è evidenza di un aumento del rischio malformativo per dosi di radiazioni inferiori a 50 mGy.

In Tabella 3 si riportano le principali procedure diagnostiche e la relativa dose stimata di esposizione.

La dose assorbita dal feto è dipendente dalla tecnica e dalle precauzioni adottate (schermatura dell'addome, riduzione dei tempi della fluoroscopia, riduzione della dose di radioisotopi, ecc). A questo proposito le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia⁸ consigliano di evitare l'esposizione alle radiazioni prima della 12^o settimana di gestazione, con due importanti eccezioni: la TAC del torace per l'embolia polmonare e le procedure cardiache percutanee.

Il dolore addominale

La causa di un dolore addominale acuto in una donna gravida può essere di origine gastrointestinale, urologica, metabolica, ginecologica od ostetrica.¹⁸

Sono necessarie in fase diagnostica accuratezza e tempestività di azione, senza lasciare spazio a ritardi

Tabella 3. procedure diagnostiche e relativa dose stimata di esposizione.

Procedura	Esposizione fetale alle radiazioni
Rx Torace	<0.01 mGy
TAC Spirale del Torace	0.3 mGy
Scintigrafia perfusionale	0.18 mGy
Angiografia coronarica	1.5 mGy
Angioplastica coronarica percutanea	3.0 mGy

procedurali che data la situazione potrebbero costare cari in termini di prognosi materna e fetale. Nella valutazione clinica del dolore addominale in gravidanza sarà utile tenere conto delle modificazioni fisiologiche a carico di alcuni apparati.

L'utero si ingrandisce e ritarda la comparsa dei segni di irritazione peritoneale oppure modifica i punti di repere tradizionali. L'aumento dei livelli di progesterone causa un rilasciamento della muscolatura liscia con riduzione del tono degli sfinteri, riduzione della peristalsi, dilatazione degli ureteri.

La vasodilatazione causa un aumento della frequenza cardiaca e una riduzione della pressione arteriosa, e si traduce in un aumento della portata cardiaca pari al 50% fra la 28^o e la 32^o settimana. L'aumento del volume corrente causa una iperventilazione con lieve alcalosi respiratoria.

Compare una fisiologica emodiluzione con riduzione dei valori di emoglobina ed ematocrito, per effetto della relativa differenza di aumento della massa plasmatica circolante (40%) rispetto alla massa cellulare (25%). Anche i globuli bianchi aumentano del 20-40% senza variazioni della formula. L'attività coagulativa è aumentata durante tutta la gravidanza e il puerperio, aumentando il rischio di trombosi.

Dopo la 20^o settimana la compressione dell'utero sulla vena cava inferiore può determinare in posizione supina una consistente riduzione del ritorno venoso, con ipotensione, tachicardia, disagio respiratorio. Sarà sufficiente ruotare la paziente di 30° sul fianco sinistro per vedere regredire i disturbi. Si tratta della cosiddetta "sindrome di Poseiro" o della vena cava.

Non bisogna esitare a richiedere o ad eseguire esami di diagnostica radiologica che in fase di urgenza potrebbero essere di importanza vitale. Certamente vi è una fase più critica per l'esposizione fetale che va dalla 6^o alla 15^o settimana di età gestazionale, ma questo non significa che in caso di urgenza addominale dopo aver analizzato i pro e i contro non si possano effettuare accertamenti. Anche per la diagnostica addominale la maggior parte delle procedure effettuabili non supera i 50 mGy (per una TAC dell'addome la dose stimata di esposizione fetale è 35mGy, con una riduzione a 1/10 se viene utilizzata la TAC spirale).

La sindrome HELLP

Una situazione di tipo ostetrico, relativamente frequente, va tenuta presente per la diagnosi differenziale di ogni dolore addominale, soprattutto epigastrico, che insorge in gravidanza dopo la 20^o settimana: la sindrome HELLP.

Si tratta di una complicanza della preeclampsia che può insorgere dalla metà del 2^o trimestre dopo la 20^o settimana, nel 3^o trimestre e nel 30% dei casi anche dopo il parto. E' caratterizzata da microtrombosi a livello dei sinusoidi epatici che causa dolore addominale a sbarra,

irradiato posteriormente, aumento delle transaminasi, segni di emolisi (aumento della bilirubina e dell'LDH, anemizzazione), piastrinopenia. I classici segni della preeclampsia (ipertensione, proteinuria, edemi) possono essere assenti specie se la presentazione è precoce. In casi gravi può svilupparsi un ematoma epatico che ingrandendosi determina la rottura capsulare del viscere.

La diagnostica di laboratorio è molto utile nell'interpretare correttamente la sintomatologia addominale e diagnosticare la malattia nelle fasi precoci ed è consigliabile richiederla in tutti i casi di dolore addominale oltre al 20° settimana.

Nel corso del terzo trimestre la diagnosi differenziale andrà posta anche con la steatosi epatica acuta in cui sono prominenti l'ipoglicemia, l'iperammoniemia e l'ittero.

Iperemesi gravidica

Il dolore epigastrico è frequente anche nell'iperemesi gravidica ed è causato da spasmi esofagei, reflusso gastroesofageo e da esofagite. Questa complicanza, ben definita come epoca di esordio, ma che può perdurare anche per tutta la gravidanza, nei casi gravi può portare ad un significativo calo ponderale, disidratazione, turbe elettrolitiche, aumento delle transaminasi, stati carenziali acuti (psicosi e deficit neurologici da carenza di tiamina). Il vomito può anche essere ematico, se l'esofagite si complica. In terapia sono indicati proclorperazina associata alla vitamina B6, metoclopramide, inibitori della pompa protonica, l'idratazione e se necessario la nutrizione parenterale.¹⁹

Colica biliare

La gravidanza favorisce l'aumento della densità della bile, con formazione di fango e sabbia biliare (fino a un terzo delle gravidanze) e può portare alla formazione di calcoli (2-3% di tutte le gravidanze). In un terzo dei casi la colelitiasi diventa sintomatica nel corso della gestazione. La diagnosi di colica biliare o di colecistite non riveste particolari difficoltà e il trattamento è quasi sempre conservativo. L'impiego di acidi biliari per os può facilitare la risoluzione ed evitare la recidiva delle coliche.

E' possibile praticare sia la ERCP che la chirurgia endoscopica nei casi di coliche recidivanti, di pancreatite o di ostruzione del coledoco, rinviando l'eventuale colecistectomia a gravidanza conclusa nei casi meno gravi.

Colestasi gravidica

La colelitiasi può favorire e rendere più precoce l'esordio di quella complicanza propria della gravidanza che va sotto il nome di colestasi gravidica: è caratterizzata da prurito, alterazioni degli enzimi epatici, con transaminasi e fosfatasi alcalina elevate, aumento degli acidi biliari, ma tipicamente con la gammaGT

nella norma ed aumento dei sali biliari. Non si pone quasi mai l'indicazione materna all'espletamento del parto, mentre molto si discute se vi siano livelli soglia di sali biliari per consigliare di anticipare il parto per il benessere fetale. La letteratura più recente suggerisce l'espletamento del parto su indicazione ostetrica.

Pancreatite

La prevalenza di pancreatite (1/3000 gravidanze) è aumentata per effetto della formazione di calcoli biliari e dell'ipertrigliceridemia, se i livelli sono superiori a 600 mg/dl. Compare anche in forme di preeclampsia con interessamento multiorgano. In molti casi si tratta di forme lievi che rispondono bene alla terapia medica, mentre per le forme sostenute da litiasi biliare può essere necessario il ricorso alla chirurgia o alla ERCP pena il rischio di recidive (70%).

Il dolore addominale va differenziato da quello della HELLP e di altre emergenze addominali. Come sintomi associati sono spesso presenti nausea e vomito che non vanno scambiati per iperemesi gravidica. Comuni sono anche le complicanze respiratorie con ipossiemia arteriosa, dispnea e ARDS.

Nella diagnosi differenziale bisogna tenere conto che il livello di amilasi può essere superiore alla norma per effetto della gravidanza e la lipasi è in generale più specifica e correla meglio con la gravità. Anche il livello di fosfatasi alcalina può essere occasionalmente molto elevato per una produzione ectopica placentare.

Colica ureterale

Il dolore è associato ad alterazioni della funzione urinaria (disuria, pollachiuria, stranguria, ematuria) e dell'esame delle urine e del sedimento urinario. Possono essere presenti vomito e febbre per la concomitante infezione. Il trattamento è di regola conservativo con farmaci ad azione sulla muscolatura liscia (anticolinergici, Ca antagonisti, alfa bloccanti e analgesici). Se necessario, per prevenire l'idronefrosi, è possibile intervenire per la dilatazione ureterale per via cistoscopica.

Nella diagnosi differenziale è bene ricordare che in gravidanza sono più frequenti le, ancorchè rare, dilatazione e rottura di aneurismi dell'arteria splenica, che possono avere un esordio subdolo e poi precipitare nel drammatico quadro clinico dello shock emorragico.

Addome acuto

L'esame obiettivo addominale è reso difficile dalla presenza del feto che può determinare spostamento della sede di evocazione del dolore e ritardo nella comparsa dei segni di irritazione peritoneale. Questo è soprattutto vero nel caso dell'appendicite acuta, che è la più frequente causa di addome acuto chirurgico nella donna in gravidanza (1 caso su 1000-2000 gravidanze). Anche l'oclusione intestinale non è rara, è

più frequente nel 2° e nel 3° trimestre. Nel 70% dei casi è causata da aderenze o volvolo (20%) conseguenti a pregressi interventi addominali o pelvici (anche il taglio cesareo), invaginazione, ernie, morbo di Crohn.

Il quadro clinico si modifica e si aggrava con il passare delle ore e se vi è una compromissione vascolare sono costanti il dolore improvviso, il vomito, le alterazioni dell'alvo e la dolenzia alla palpazione.

Sono da tenere in conto nella diagnosi differenziale, oltre alle patologie ostetriche causa di addome acuto come la gravidanza extrauterina, la rottura d'utero nel pregresso taglio cesareo, la necrosi di fibromi uterini, anche le già ricordate complicanze vascolari come la rottura di aneurismi arteriosi o le trombosi splanchniche. La diagnosi è difficile e ci si arriva dopo aver escluso altre cause e con l'adeguato supporto radiologico.

La preeclampsia

Questa trattazione non può essere esaustiva nei confronti di tutti problemi medici che un internista si trova ad affrontare al letto della paziente in gravidanza o puerperio.

Riteniamo però importante ricordare la preeclampsia in quanto sovente questo quadro clinico è implicato nella diagnosi differenziale con altre patologie e spesso impone al medico di esprimersi sulla gravità della situazione e sulla eventuale indicazione materna all'espletamento del parto.

La preeclampsia complica approssimativamente il 5% delle gravidanze, ed è una delle più gravi patologie ostetriche, con elevate morbilità e mortalità materne e perinatali.

L'espletamento del parto rimane l'unico trattamento definitivo di questa complicanza, ma a bassa età gestazionale l'esito neonatale può essere sfavorevole. Pertanto, in base alla settimana di gravidanza bisogna bilanciare i rischi per la madre con i rischi della prematurità per il neonato.

Ancor più in questo contesto la gestione di questa patologia e la decisione sull'espletamento del parto deve essere multidisciplinare con il coinvolgimento oltre che del ginecologo e dell'internista (nefrologo, cardiologo, neurologo quando necessario) anche dell'anestesista e del neonatologo.

Le recenti modificazioni nei criteri diagnostici e classificativi dei disordini ipertensivi della gravidanza;²⁰ sottolineano l'importanza di riconoscere il coinvolgimento multisistemico della patologia. L'ipertensione insorta dopo la 20° settimana (valori superiori a 140/90 di mmHg) rimane il criterio cardine della definizione ma la presenza contemporanea di proteinuria non è più indispensabile per delineare questa complicanza.

Il coinvolgimento multiorgano assume un ruolo rilevante sia nella diagnosi sia nella definizione della

gravità del quadro clinico: sono dunque elementi critici la piastrinopenia, l'interessamento epatico, l'insufficienza renale di nuova insorgenza (aumento dei valori ritentivi renali), l'edema polmonare, la comparsa di sintomi neurologici e visivi.

La preeclampsia è una complicanza che tende a peggiorare, ed anche se l'esordio talvolta può essere insidioso, con sintomi modesti ed ipertensione borderline, l'evoluzione può essere improvvisamente drammatica, con la comparsa delle temibili complicanze quali la crisi eclamptica, il distacco di placenta, la CID, la sindrome HELLP, l'edema polmonare acuto.

I sintomi della preeclampsia possono esordire o peggiorare anche dopo il parto e pertanto l'attenzione clinica alla paziente non deve mai mancare nei primi giorni di puerperio. In particolare il quadro clinico della sindrome HELLP, che interviene, come detto, nella diagnosi differenziale del dolore epigastrico acuto, in un quinto dei casi esordisce dopo il parto.

Il trattamento dell'ipertensione si avvale di nifedipina, labetalolo e alfametildopa, mentre per la prevenzione ed il trattamento della crisi eclamptica si utilizzano dosaggi differenti di solfato di magnesio per via endovenosa. Particolare attenzione va riservata al bilancio idroelettrolitico, con un attento e cauto utilizzo di liquidi e diuretici. La prevenzione delle complicanze polmonari neonatali correlate alla prematurità è basato sulla somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi.

10 regole ostetriche per il non-ostetrico

1. Contattare un ostetrico nel processo decisionale il più presto possibile per avere consigli sulla diagnostica o particolari precauzioni per il feto, quali farmaci usare con più confidenza o quali alternative terapeutiche rispetto alla scelte più consolidate sono possibili e preferibili.
2. Eseguire i test che riterreste indicati se la paziente non fosse gravida.. Se la mamma non sta bene anche il feto non sta bene: quindi imparare a non essere astensionisti in fase diagnostica introducendo correttivi per ridurre i rischi es. (protezioni per diagnostica radiologica).
3. Nel valutare i risultati dei test richiesti chiedersi sempre qual è il riferimento normale per la gravidanza. Una lettura che non tenga conto di questi adattamenti può essere pericolosamente fuorviante dal punto di vista diagnostico. Le modificazioni fisiologiche della gravidanza possono essere vistose e i risultati considerati normali sono molto diversi da quelli attesi per la paziente non gravida .Per esempio, l'iperventilazione causata dal progesterone comporta alcalosi respiratoria fin dalle prime fasi di gestazione con la CO₂ che scende a 28-30 mmHg anziché i 40 dello standard. Per lo stesso motivo una CO₂ di 40 mmHg è indicativa di in-

- sufficienza respiratoria.
4. Il tromboembolismo venoso e l'embolia polmonare sono fra le cause più frequenti di mortalità materna e i dubbi devono essere fugati, la prevenzione attuata e la terapia considerata irrinunciabile.
 5. Prima della 20° settimana valutare il sintomo principale e decidere la pertinenza specialistica o meno. Pensare sempre prima alla madre, perché il feto in questa fase non è vitale..
 6. Dopo la 20° settimana nelle gravidanze singole (e anche prima nelle gemellari) tener conto della compressione cavale da parte dell'utero ed evitare la posizione supine: meglio sul fianco sinistro. Questa considerazione vale per l'interpretazione dei sintomi, per la posizione da tenere durante la degenza o durante gli interventi chirurgici.
 7. Durante la gravidanza si possono usare quasi tutti i farmaci in situazioni acute o sub-acute. Nelle situazioni di urgenza emergenza possono essere accettabili anche farmaci non adatti per l'uso cronico, per poi rivedere la prescrizione in caso di impiego protratto in modo da bilanciare rischi e benefici per madre e feto. Inoltre alcuni farmaci possono essere poco sicuri solo in alcune precise fasi della gestazione in relazione a sviluppo embrionale o imminenza del parto. Alcune terapia apparentemente poco compatibili con lo stato di gravidanza (es. chemioterapia per leucemie o carcinoma mammario) possono in realtà essere rimodulate e praticate con vantaggio per la madre e senza danni per il feto se non un certo grado di prematurità o un basso peso alla nascita. La domanda da porsi non è centrata sul farmaco (es. se quel farmaco può essere usato in gravidanza) ma sulla donna, cioè se per quella patologia e a quell'epoca di gestazione posso usare quel farmaco a quella dose.
 8. E' possibile determinare l'epoca di gestazione misurando la posizione del fondo uterino: di regola, nelle gravidanze singole, il fondo dell'utero arriva all'ombelico alla 20° settimana; poi sale di 1 cm per ogni settimana in più fino alla 36° settimana.
 9. La gravidanza non dura solo quaranta settimane: molte complicanze materne legate alla gravidanza si manifestano nei primi mesi dopo il parto.
 10. Se una patologia materna cronica è già presente prima della gravidanza, con poche eccezioni, tenderà a dare problemi anche in gravidanza. Se compare in gravidanza, ricomparirà anche negli anni successivi.

Bibliografia

1. Donati S, et al .Sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia 27 Maggio 2016 Istituto Superiore di Sanità.
2. Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Surveillance of maternal deaths in the UK 2012-14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2016.
3. Donati S, Senatore S, Ronconi A. Regional maternal mortality working group. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study. BJOG.2011 Jun;118(7):872-9.
4. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15(6):465-471.
5. Kaaja RJ, Greer IA Manifestations of Chronic Disease During Pregnancy JAMA 2005;294:2751-2757.
6. Neuberger F, Nelson-Piercy C. Acute presentation of the pregnant patient. Clinical Medicine 2015;15(4):372
7. Hardy-Fairbanks ER, Baker. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. Obstet Gynecol Clin N Am 37(2010)159-172.
8. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal (2011)32,3147-3197.
9. Seminars in Perinatology Heart Disease in pregnancy 2014 Aug;38(5): Epub 2014 Jun 25.
10. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed ACCP Guidelines Chest 2012;141(2)(Suppl):e691S-e736S.
11. IPAC Investigators. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America. Journal of the American College of Cardiology 2015;66:8.
12. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al.2010. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 12, 767-778.
13. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green Top Guideline No 37b, London, April 2015.
14. Ministero della Salute. Raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto. Aprile 2007.
15. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a, London, April 2015.
16. Lameijer H, Kampman MAM, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: systematic review and case series. Neth Heart J (2015)23:249-257.
17. Trudel M, Koussa M, et al. Aortic dissection in pregnancy Gynecologie Obstetrique & Fertilité 43 (2015) 383-388.
18. Kilpatrick CC, Monga M. Approach to acute abdomen in pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 34(2007)389-402.
19. Matok I, Gorodisher R, Koren G, et al. The safety of metoclopramide use in first trimester of pregnancy. NEnglJMed 2009;360:2528.
20. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) 2013. Hypertension in Pregnancy. Practice

L'internista nel Centro Trapianti di fegato

Luca Fontanella, Michele Imparato

Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

La cirrosi epatica è lo stadio finale di malattie evolutive croniche epatiche ed è un'importante causa di morte in tutto il mondo¹⁻⁴ solo nel 2010 è stata causa di oltre un milione di decessi nel mondo.⁵

La malattia epatica cronica è gestita da diverse branche mediche quali malattie infettive, gastroenterologia e non ultima la medicina interna. La cirrosi è lo stadio ultimo di un danno cronico epatico e molto frequentemente, quando tale patologia arriva allo scompenso epatico, l'internista assume un ruolo fondamentale nella sua gestione. I malati epatologici cronici sono frequentemente ricoverati presso i reparti di medicina interna e la loro gestione è complessa e multidisciplinare. Sappiamo che uno scompenso epatico coinvolge numerosi organi oltre il fegato, quali: reni, sistema nervoso centrale e periferico, apparato muscolo scheletrico, sistema ematico, cardio-vascolare e polmonare. Per tale ragione l'internista probabilmente è lo specialista con la visione più completa di tali pazienti.

Purtroppo nelle forme più avanzate di insufficienza epatica la sola terapia medica non è sufficiente a migliorare la prognosi del paziente ed in tali condizioni l'unico presidio in grado di migliorare la sopravvivenza è il trapianto epatico.

Il trapianto di fegato, tutt'oggi, costituisce l'unica terapia valida per molte epatopatie terminali. In Italia, il trapianto epatico è una metodica molto rilevante ed ha presentato un progressivo aumento negli ultimi anni. Sono più di 20 i centri in cui è possibile praticare il trapianto di fegato ed i dati evidenziano un numero

di trapianti superiore ai 1000 per anno con valori in continuo aumento. Secondo i dati del Ministero della Salute, il numero dei pazienti in lista è cresciuto parallelamente, raggiungendo i 1072 nel 2015.

Anche a causa del grande numero di pazienti in lista di attesa, aumenta il tempo necessario per il trapianto con una media di 1,9 anni ed una mortalità in lista del 6,6% nel 2015 (fonte ANSA).

È chiaro che il medico ha un ruolo sostanziale nella gestione di tali fragili pazienti, i quali frequentemente sono ricoverati in reparti di medicina interna e gestiti da medici internisti. L'internista non ricopre un ruolo solo nella valutazione e gestione del paziente da sottoporre a trapianto di fegato, spesso, infatti, tali pazienti necessitano di stretta sorveglianza e controlli costanti anche dopo essere stati sottoposti all'intervento.

Per tale ragione in questo articolo discuteremo di due aspetti fondamentali del ruolo dell'internista. Uno è quello nella gestione dello scompenso e delle criticità pre-trapianto ed il secondo è la gestione delle complicanze post-trapianto.

L'internista prima del trapianto di fegato

L'indicazione al trapianto di fegato va valutata da medici specialisti ed è indicata quando le complicanze della cirrosi non sono controllabili con altri presidi (farmaci, procedure endoscopiche, procedure radiologiche, altre procedure chirurgiche) o nel caso in cui la qualità di vita sia scaduta a livelli non accettabili da parte del paziente.⁶

Una prerogativa fondamentale per l'inserimento in lista trapianto è la riduzione della prognosi di vita del paziente e della corretta valutazione dei rischi/benefici effettivi che il paziente può ottenere con il trapianto. Affinché avvenga una corretta valutazione di tali fattori, sono stati utilizzate diverse metodiche prognostiche, una delle più accreditate è il calcolo del MELD.⁷

Tale formula valuta la prognosi del paziente grazie ad un'equazione basata sui valori dell'INR, della bilirubina e della creatinemia. In genere, per la maggior parte dei centri di trapianto epatico tale valore deve essere superiore almeno al 10 per considerare il rapporto rischio/beneficio favorevole per trapianto. Vi

Corrispondente: Luca Fontanella, Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, Napoli, Italia.
E-mail: lucafontanella1@gmail.com

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

©Copyright L. Fontanella e M. Imparato, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):78-88

sono però aspetti complessi, tali pazienti infatti presentano una mortalità a tre mesi di circa il 6% ed una mortalità ad un anno ancora più elevata, ci troviamo quindi di fronte a pazienti particolarmente fragili e con frequente compromissione multiorgano, i quali dovranno essere accompagnati e seguiti sino al trapianto con attese di circa 1 anno dall'immissione in lista. Inoltre, si deve considerare che anche la complessa valutazione clinica, strumentale e laboratoristica per l'inserimento in lista trapianto necessita di tempi spesso troppo lunghi.

Quindi diventa fondamentale la gestione di tali pazienti multicompromessi che presentano una scarsa prognosi di vita e che dovranno attendere dagli uno ai due anni prima di essere trapiantati.

L'epatologo ha di certo un ruolo cardinale nella gestione di tali pazienti sia nell'aspetto di corretta valutazione inserimento in lista sia nella gestione delle condizioni cliniche. Ma proprio per la complessità del paziente, il medico internista può avere un ruolo altrettanto rilevante in tale gestione; è da sottolineare il fatto che buona parte degli epatologi spesso è specialista in medicina interna.

Anche tra gli innumerevoli esami e consulenze a cui il paziente verrà sottoposto prima dell'immissione in lista trapianto, spesso non è richiesta la consulenza internistica, pur essendo lo specialista in grado di avere una visione di insieme più solida.

Tra i criteri di inclusione per l'inserimento in lista trapianto sono da menzionare anche i noti criteri di Milano,⁸ i quali valutano i criteri morfologici dell'epatocarcinoma per la candidatura al trapianto. Anche se in quest'ultimo caso i pazienti hanno condizioni cliniche lievemente migliori rispetto a quelli con MELD elevato, si tratta comunque di pazienti con malattia epatica avanzata ed affetti anche da una malattia neoplastica. Sono quindi, come nel caso precedente, pazienti fragili, con prognosi di vita ridotta e pluripatologici.

Per meglio apprezzare il ruolo che può assumere il medico internista nella gestione di tali pazienti dedicheremo i prossimi paragrafi ad un elenco delle principali complicanze cliniche e patologiche alle quali vanno incontro tali soggetti durante l'attesa per il trapianto epatico.

Il trattamento delle complicanze nei pazienti in lista per trapianto di fegato

Ascite

L'ascite è una delle più frequenti complicanze della cirrosi epatica e la sua comparsa è un fattore prognostico negativo, riducendo la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente. Inoltre ha anche un importante impatto economico-sanitario in quanto è una delle cause principali di ricovero del paziente epatopatico assieme

al sanguinamento gastroenterico e, spesso, la presenza di ascite allunga i tempi medi di ricovero.⁹

Ogni paziente che presenta ascite, dovrebbe essere sottoposto a paracentesi esplorativa, per valutare la presenza di peritonite batterica.¹⁰ Questo è fondamentale sia per un corretto approccio terapeutico, ma anche perché la presenza di infezione potrebbe precludere al trapianto epatico, è quindi necessario trattare immediatamente l'infezione di tali soggetti.

Il trattamento dell'ascite, nei pazienti in attesa per trapianto epatico, ovviamente non differisce da quelli non in lista. Si basa, quindi su norme dietetiche (ridotto apporto di sodio e di liquidi), farmacologiche e chirurgiche. La terapia farmacologica consiste nell'uso di diuretici, anti-aldosteronici e diuretici dell'ansa sino al raggiungimento del dosaggio massimale (400 mg di spironolattone e 160 mg di furosemide),^{11,12} e somministrazione di albumina nel caso di deficit. L'impegno della TIPS è da considerarsi nei casi di ascite refrattaria, ma essendo tali pazienti in lista per trapianto epatico è importante un'accurata valutazione dei tempi, per tale ragione potrebbe preferirsi l'uso di paracentesi ripetute.

Peritonite batterica spontanea

La peritonite batterica spontanea (PBS) è definita spontanea quando l'infezione del liquido ascitico è sostenuta dalla localizzazione addominale di batteri in assenza di contaminazione per contiguità o di altri processi batterici principali.

Secondo l'AISF, la paracentesi esplorativa è indicata nei seguenti casi: i) in tutti i pazienti ascitici in cui sia necessaria la diagnosi di natura dell'ascite; ii) nella valutazione iniziale di ogni paziente ascitico ricoverato, e nella rivalutazione del paziente ascitico con peggioramento del quadro clinico, per escludere la presenza di infezione batterica o di altre complicanze.

Il controllo di tali pazienti è fondamentale per la loro sopravvivenza, infatti, una terapia precoce riduce, il rischio di mortalità ospedaliera di oltre il 50%.¹³ Il trattamento è, quindi, raccomandato in caso di una conta dei leucociti neutrofili nel liquido ascitico >250/mm³, anche in assenza di sintomi e senza attendere l'esito dell'esame colturale. Ovviamente l'esame colturale è utile per modifiche terapeutiche nel caso di mancata risposta al regime antibiotico in corso.

L'antibiotico di prima scelta è il Cefotaxime. La dose consigliata, con funzione renale normale, è di 2 grammi ogni 8-12 ore.¹⁴

Associando alla terapia antibiotica un'espansione plasmatica mediante infusione di albumina umana (1.5 g/kg di peso corporeo all'atto della diagnosi e 1 g/kg dopo 48 ore) si riduce significativamente l'incidenza di insufficienza renale e la mortalità a breve e medio termine.¹⁵

La profilassi primaria può essere proposta in pa-

zienti ascitici ad alto rischio di sviluppare PBS. Le indicazioni profilattiche generali sono la riduzione della degenza ospedaliera, astensione da manovre invasive non strettamente necessarie. L'uso di antibiotico va riservato solo in condizioni specifiche quali: l'emorragia digestiva e una scarsa concentrazione proteica nel liquido ascitico (<1 g/dl, una bilirubinemia >2.5 mg/dl ed un punteggio di Child-Pugh >12).¹⁶

La profilassi secondaria è indicata nei pazienti che sopravvivono ad un episodio di PBS; in tali soggetti la probabilità di recidiva può raggiungere il 70% entro l'anno.¹⁷ La somministrazione di 400 mg/die di norfloxacin a riduce significativamente la percentuale di recidiva.

Sindrome epato-renale

I criteri per la diagnosi della sindrome epato-renale (SER) sono:

- diagnosi di cirrosi con ascite;
- creatininemia >1.5 mg/dl o >133 μ mol/L;
- nessun miglioramento della funzione renale (riduzione della creatininemia a 1.5 mg/dl o 133 μ mol/L o meno) dopo sospensione dei diuretici ed espansione del volume plasmatico con albumina (1 gr/Kg di peso corporeo fino ad un massimo di 100 gr al di);
- assenza di shock;
- nessun trattamento in atto o recente con farmaci nefrotossici;
- assenza di nefropatia organica, indicata da una proteinuria >500 mg/die, microematuria (>50 emazie per campo) o da evidenza ecografica di uropatia ostruttiva o di una nefropatia.

Frequentemente la SER può essere indotta da eventi che compromettono il labile equilibrio di tali pazienti, come ad esempio un'infezione. Per tale ragione è sempre importante controllare le possibili cause scatenanti di un'insufficienza renale.¹⁸

La SER non è una controindicazione al trapianto, ma la sua comparsa peggiora drasticamente la prognosi del paziente e se non si interviene prontamente con i trattamenti necessari può essere una delle cause principali del decesso.¹⁹

La terapia farmacologica si basa sull'utilizzo di farmaci vaso-costrittori, quali la terlipressina, associata all'infusione di albumina.^{20,21} La dose giornaliera di terlipressina è di 2-4 mg/die per i primi 3 giorni. Se al terzo giorno di terapia la creatinina sierica non si è ridotta di almeno il 25% rispetto al valore di partenza, si può raddoppiare la dose fino a raggiungere un massimo di 12 mg al giorno. L'albumina va associata con una dose di carico di 1 g/Kg/die il primo giorno, seguita da 20-40 grammi quotidianamente. Se il paziente dopo 15 giorni di terapia non presenta miglioramento clinico e laboratoristico, può essere definito non responder a terapia.

Tra le tecniche terapeutiche invasive, sempre da considerarsi come "ponte" per il trapianto, possiamo menzionare la TIPS, anche se vi sono pochi studi che confermino l'efficacia di tale metodica, che sembrerebbe più utile per la SER di tipo 2.¹⁸

La MARS (molecular adsorbent recirculating system) è un sistema in grado di rimuovere tossine di basso peso molecolare e di ridurre i livelli della bilirubina e di altre sostanze legate a proteine. Sembra in alcuni studi migliorare la sopravvivenza di tali pazienti, ma è necessario un ampliamento della casistica.^{22,23}

La SER, rimane una delle complicanze prognosticamente più sfavorevoli per questi pazienti e per tanto è necessaria una prevenzione mediante una corretta conduzione della terapia diuretica, un'adeguata espansione del volume plasmatico dopo paracentesi evacuativa e l'associazione di una terapia antibiotica efficace associata ad espansione del volume plasmatico mediante albumina in caso di peritonite batterica spontanea.

Sindrome epato-polmonare

L'sindrome epato-polmonare (HPS) è un'alterazione del circolo polmonare caratterizzata da un'ipossiemia arteriosa che insorge in corso di una malattia epatica cronica, spesso con ipertensione portale in presenza di dilatazioni vascolari capillari polmonari e/o comunicazioni artero-venose a livello pleurico e polmonare.²⁴

I criteri diagnostici per l'HPS sono:²⁵

- Pressione parziale di ossigeno PaO₂ <80 mmHg o un gradiente alveolo capillare di O₂ (PAaO₂) ≥ 15 mmHg in paziente in aria ambiente.
- Riconcontro positivo all'ecocardiografia con contrasto (opacizzazione dell'atrio sinistro 3-6 cicli dopo l'opacizzazione dell'atrio destro) o tramite scintigrafia polmonare con macroaggregati di albumina.
- Presenza di ipertensione portale in presenza o meno di cirrosi.

Durante il periodo in cui il paziente è in lista di attesa è importante escludere l'insorgenza di una HPS e o il peggioramento della stessa se già preesistente.

I pazienti in lista devono praticare un'emogasanalisi una volta l'anno o anche prima se le condizioni cliniche lo necessitano.

La terapia medica corrente risulta nell'utilizzo di supplemento di ossigeno. Diversi studi effettuati su beta-bloccanti, inibitori della ciclo-ossigenasi, corticosteroidi, inibitori dell'ossido nitrico, non hanno dimostrato un miglioramento significativo nell'ossigenazione o del circolo polmonare.²⁶

Il trapianto di fegato rimane al momento l'unico trattamento in grado di risolvere tale sindrome in più dell'85% dei casi.²⁷

In caso di HPS di grado severo (PaO₂ 50-60 mmHg) la priorità del paziente in lista di attesa dovrebbe essere aumentata.

Se l'ipossia dovesse essere molto severa (PaO₂

<50 mmHg da sola o in combinazione con uno shunt intrapolmonare valutato mediante scintigrafia polmonare $\geq 20\%$), l'indicazione al trapianto di fegato dovrebbe essere riconsiderata sulla base di valutazioni caso per caso.

Ipertensione porto-polmonare

L'ipertensione porto-polmonare (POPH) è una rara sindrome anatomico-funzionale caratterizzata dall'ostruzione del flusso arterioso polmonare come conseguenza dell'ipertensione portale. La presentazione clinica nelle forme iniziali è aspecifica, i pazienti possono essere asintomatici oppure mostrare facile affaticabilità e dispnea da sforzo.^{28,29}

I criteri diagnostici per la POPH sono:^{30,31}

- Ipertensione portale clinicamente rilevabile con o senza malattia epatica;
- pressione arteriosa polmonare media (PAP) >25 mmHg a riposo;
- pressione capillare polmonare (PCP) <15 mmHg;
- resistenze vascolari polmonari (PVR) >240 dynes/s per cm^2 .

I pazienti in lista di attesa dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiografia transtoracica annuale per la valutazione di segni di ipertensione polmonare. Nei pazienti in lista già con evidenza di ipertensione polmonare, l'esame ecocardiografico dovrebbe essere eseguito almeno semestralmente.^{32,33}

Il cateterismo cardiaco destro è un'indagine fondamentale per la corretta valutazione della POPH, secondo le ultime indicazioni sarebbe utile sottoporre il paziente a tale metodica strumentale quando la pressione arteriosa polmonare (PAPS) stimata con ecocardiografia è superiore ai 35 mmHg, i pazienti con valore inferiore a tale cutt-off possono essere trapiantati senza essere sottoposti a cateterismo cardiaco destro.

Il cateterismo cardiaco destro è utile anche per la classificazione e severità della POPH e per un corretto approccio terapeutico.

In letteratura sono pochi gli studi sul trattamento della POPH, tra i farmaci utilizzati segnaliamo: l'epoprostenolo, forse il farmaco più studiato, il suo uso endovenoso sembra dare miglioramenti significativi sia in acuto che a lungo termine.^{34,35}

Il bosentan, antagonista recettoriale dell'endotelina, sembrerebbe essere il farmaco di scelta per i pazienti affetti da POPH, anche se può presentare epatotossicità. Si raccomanda lo stretto monitoraggio degli indici di funzionalità epatica in caso di somministrazione.³⁶

Il sildenafil, inibitore della fosfodiesterasi, sembra ridurre le resistenze vascolari polmonari, ma anche in questo caso è stata segnalata una possibile epatotossicità.^{37,38}

Il trattamento risulta fondamentale nei pazienti in

lista di attesa per trapianto epatico, infatti alcuni studi hanno dimostrato una mortalità >50% nel caso in cui il trapianto venga eseguito in presenza di PAP di 35-45 mmHg e PVR >250 dynes/s per cm^2 , e oltre il 70% con PAP >45 mmHg. Tali pazienti vanno trattati per ripristinare un PAPS <35 mmHg prima del trapianto epatico, un mancato raggiungimento di tale risultato potrebbe escludere il paziente dalla lista di attesa.³⁹

Encefalopatia epatica

La gestione dell'encefalopatia epatica (EPS) dei pazienti in lista di attesa per trapianto epatico non è differente da quelli non in lista. Di particolare rilievo può essere la ricerca di fattori che hanno indotto l'EPS, quali stati infettivi, insufficienza epatica acuta ed escludere patologie cerebrali acute extraepatiche.

La prevenzione viene effettuata grazie a norme dietetiche (ridotto apporto di proteine) anche se in questi pazienti si deve porre molta accortezza allo stato di malnutrizione per il rischio operatorio.

L'uso di lattulosio ad una dose di 20 g (15-30 ml) 2-4 volte al giorno è utile nel prevenire le ricorrenze sia nei casi di EPS acuta che nell'EPS persistente.

Una dose giornaliera di Rifaximina 400 mg per 3 volte al giorno ha dimostrato una riduzione degli eventi di EPS e dell'ospedalizzazione.⁴⁰

Non vi sono studi che dimostrino la reale efficacia dei probiotici nella prevenzione delle recidive di EPS.

Trombosi dell'asse portale

La trombosi dell'asse portale (PVT) viene definita come una recente formazione di un trombo nella vena porta o nei suoi rami destro e sinistro. Il trombo può estendersi sino alla mesenterica o alla vena splenica, l'occlusione può essere parziale o completa.^{41,42}

La pervietà della vena porta è essenziale nei candidati al trapianto di fegato. Una PVT estesa con presenza di cavernoma portale è una controindicazione al trapianto, a meno che si eseguano interventi chirurgici che comportano maggior mortalità e morbilità per il paziente.⁴³

I pazienti in attesa di trapianto fegato dovranno essere sottoposti ad ecografia addominale con Doppler dei vasi splancnici ogni 3-6 mesi a scopo di screening. In caso di sospetto di PVT vi è l'indicazione all'esecuzione di angio-RMN o angio-TC e screening emocoagulativo per patologie protrombotiche. Inoltre è fondamentale escludere la presenza di epatocarcinoma, condizione predisponente la PVT.

Lo scopo della terapia della PVT acuta è: prevenire l'estensione della trombosi alla vena mesenterica e l'infarto della vena mesenterica e il tentativo di ricanalizzazione della vena porta.

Ogni paziente che deve iniziare terapia dovrà essere sottoposto a gastroscopia per valutazione delle varici esofagee ed eventuale trattamento.

Alcuni studi dimostrano che l'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) o degli anticoagulanti orali (antagonisti vitamina K) per almeno sei mesi può indurre una ricanalizzazione dal 55% al 75% dei casi, inoltre, secondo tali studi, se la terapia veniva interrotta troppo precocemente vi era un elevato rischio di ricorrenza di PVT.⁴⁴⁻⁴⁸

Un altro studio ha dimostrato che l'utilizzo in profilassi di Enoxaparina 4.000 UI al giorno per un anno è in grado di prevenire lo sviluppo di PVT.⁴⁹

L'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) raccomanda la terapia anticoagulante a lungo termine nei pazienti con trombosi della vena mesenterica superiore e con una storia pregressa di ischemia intestinale o nei pazienti in lista per trapianto epatico. Sempre nei pazienti in attesa di fegato l'anticoagulazione è raccomandata sino al trapianto anche dopo la risoluzione della trombosi.

L'internista dopo il trapianto di fegato

Il ruolo dell'internista nei pazienti epatotrapian-tati dovrebbe essere teso alla gestione terapeutica di alcune complicanze che, ad eccezione delle complicanze cardiovascolari precoci, tipicamente compaiono a distanza di mesi dall'OLT (Orthotopic Liver Transplantation). Le complicanze post-OLT infatti sono numerose e la maggior parte delle quali richiede un intervento specialistico (epatochirurgo, infettivologo, oncologo, ematologo, epatologo, intensivista); ci occuperemo quindi in questa sede solo delle complicanze cardiovascolari, renali e metaboliche, di pertinenza più propriamente internistica. Prima di entrare nel dettaglio è opportuno ricordare le profonde trasformazioni circolatorie, metaboliche e corporee che investono il paziente sottoposto ad OLT. Nella fase pre-OLT infatti il paziente presenta molte stimate dell'epatopatia cronica, come l'ipertensione arteriosa, la malnutrizione con deficit corporeo di massa magra, l'ipocolesterolemia e l'ipotrigliceridemia. La sostituzione del fegato cirrotico in questi pazienti si assocerà infatti ad una progressiva rivoluzione metabolica con tendenza allo sviluppo di diabete mellito, dislipidemia, obesità, accidenti cardiovascolari (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica) e comparsa o peggioramento di insufficienza renale. Ad aggravare questo scenario concorre infine anche la terapia immunosoppressiva che ha i suoi cardini, soprattutto nel primo anno post-OLT, negli steroidi e negli inibitori della calcineurina (CNI); l'uso cronico di queste classi di farmaci si associa infatti alla comparsa o al peggioramento di numerose patologie metaboliche.

Le complicanze cardiovascolari dopo trapianto di fegato

Le complicanze cardiovascolari post OLT di fegato sono distinte in precoci (entro tre mesi) e tardive.

Complicanze cardiovascolari precoci

Le principali complicanze cardiache precoci sono le aritmie, lo scompenso cardiaco, l'ischemia cardiaca e l'embolia polmonare, con prevalenza variabile dal 25% al 70% nelle diverse casistiche.⁵⁰ I principali fattori di rischio sono la cardiopatia cirrotica, la pre-esistenza di una cardiopatia ischemica, l'ipertensione polmonare e la sindrome epato-polmonare, già discusse queste ultime nelle complicanze pre-OLT. La miocardiopatia cirrotica è una disfunzione sisto-diastolica caratterizzata dall'incapacità del cuore di aumentare l'output cardiaco in risposta ad una situazione di stress fisico o farmacologico.^{51,52} La miocardiopatia cirrotica tende alla correzione spontanea nel giro di 6-12 mesi⁵³ dopo il trapianto, ma può contribuire alla morbilità e alla mortalità dei pazienti nel periodo perioperatorio. Attualmente non esiste un esame diagnostico riconosciuto per la diagnosi di miocardiopatia cirrotica e la determinazione della sua gravità, ad eccezione dei normali presidi diagnostici atti a valutare la contrattilità miocardica e la frazione di eiezione.

La prevalenza della cardiopatia ischemica nei pazienti inseriti in lista d'attesa per OLT è simile a quella della popolazione generale.⁵⁴

La presenza di tale patologia si associa ad un incremento di mortalità peri e post-operatoria, legata in gran parte all'instabilità emodinamica che caratterizza le prime fasi del trapianto.

I principali fattori di rischio indipendenti per la cardiopatia ischemica nei pazienti in lista sono il diabete mellito,⁵⁵ le malattie colestatiche e l'età avanzata.

Tutti i pazienti quindi devono essere sottoposti ad un'accurata anamnesi cardiologia, atta a riconoscere eventuali fattori di rischio cardio-vascolari (età, familiarità, diabete mellito, ipercolesterolemia fumo di sigarette, *etc.*) e precedenti anamnestici. L'esecuzione dell'ecocardiogramma con stress farmacologico con dobutamina sembra essere, come confermato da numerosi studi in letteratura, il test di screening di riferimento da eseguire in pazienti con epatopatia in fase avanzata e presenza di fattori di rischio coronario. Dal momento poi che tale test non ha un potere predittivo molto alto, viene seguito, se positivo dall'esecuzione della coronarografia e/o della scintigrafia miocardica.⁵⁶

Tale test ha un elevato potere predittivo negativo (nelle diverse casistiche il potere predittivo negativo varia dall'86% al 100%), ma un basso potere predittivo positivo. Per tale motivo la positività di tale test dovrebbe essere seguita dall'esecuzione di una coronarografia.

Indispensabile è quindi instaurare nel paziente in attesa di OLT con cardiopatia ischemica il più precocemente possibile un adeguato trattamento tale da impedire la loro esclusione dalla lista d'attesa. In primis vanno identificati e corretti i fattori di rischio modificabili come il tabagismo, l'ipertensione arteriosa, la sedentarietà, *etc.* E' necessario correggere il diabete mellito e l'ipercolesterolemia avendo come obiettivo rispettivamente un livello di emoglobina glicata <7% e di LDL <100 mg/dl. Qualora la sola terapia medica sia insufficiente si può ricorrere all'angioplastica con eventuale stenting, tenendo presente però che molto spesso questa procedura determina un peggioramento della funzionalità renale per la necessità di utilizzare mezzo di contrasto iodato⁵⁷ e aumenta il rischio di sanguinamento per la necessità di somministrare farmaci antiaggreganti e anticoagulanti; nei casi estremi si può ricorrere al bypass aorto-coronarico. Gli interventi cardiocirurgici sono gravati da un'altissima mortalità nei pazienti con epatopatia in fase avanzata, tanto che attualmente sono riservati solo a quei pazienti con stabilità dell'epatopatia di base (Classe A di Child Pugh) quando le indicazioni all'intervento di by-pass sono di classe I.⁵⁸

Complicanze cardiovascolari tardive

L'utilizzo cronico di farmaci immunosoppressori, CNI e steroidi, si associa allo sviluppo di diversi fattori di rischio cardiovascolari, ipertensione arteriosa in primis. I pazienti epatotrapiantati infatti, rispetto ai controlli, presentano una mortalità per eventi cardiovascolari 2,5 volte maggiore ed un rischio di eventi ischemici 3 volte maggiore.⁵⁹ Gli accidenti cardiovascolari sono da soli responsabili del 14% dei casi di decesso dopo il primo anno dal trapianto di fegato⁶⁰ e rappresentano, insieme alle neoplasie de novo le principali cause di mortalità non legate alla funzionalità del graft.⁶¹ I principali fattori di rischio cardiovascolari che si sviluppano nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono: iperlipidemia, sovrappeso ed obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa "de novo" e iperomocisteinemia.

Insufficienza renale dopo trapianto di fegato

La prevalenza dell'insufficienza renale nei pazienti sottoposti ad OLT è variabile in relazione ai metodi e ai criteri diagnostici adottati e alla lunghezza del periodo di osservazione.⁶² L'insufficienza renale acuta (IRA) complica più frequentemente il post-operatorio, mentre l'insufficienza renale cronica (IRC) si instaura progressivamente negli anni successivi.⁶³

La prevalenza dell'IRC severa post-OLT varia dal 10% al 27% a 10 anni ed in molti di questi pazienti (6-15%) si sviluppa una forma terminale di malattia renale con necessità di terapia dialitica e trapianto re-

nale.^{64,65} L'insufficienza renale grave si associa significativamente ad una riduzione della sopravvivenza dopo trapianto di fegato.

Insufficienza renale acuta

La prevalenza di insufficienza renale acuta (IRA) nel post-trapianto è compresa tra il 19% ed il 60%.⁶⁶ I principali fattori di rischio ritenuti associati allo sviluppo di IRA sono l'insufficienza renale pre-trapianto, l'instabilità emodinamica nel peri e post-operatorio e la disfunzione del graft. Le cause più frequenti sono l'ischemia renale legata a episodi di ipovolemia o sepsi nel peri e post-operatorio oltre all'uso di farmaci nefrotossici, come i CNI, tacrolimus e ciclosporina. Tali farmaci infatti determinano la vasocostrizione dell'arteriola afferente e realizzano una IRA pre-glomerulare la cui intensità è dose dipendente e generalmente reversibile, nelle fasi acute, con la sospensione del farmaco e l'utilizzo di altri agenti immunosoppressori meno nefrotossici (mTOR, sirolimus ed everolimus).

Insufficienza renale cronica

La maggioranza dei pazienti epatotrapiantati (sino all'80%) sviluppa nel corso degli anni una insufficienza renale cronica (IRC).⁶⁷ In realtà già nel primo anno post-OLT, quando il dosaggio dei farmaci immunosoppressori è più elevato, si assiste ad una riduzione significativa della funzione renale che può raggiungere anche il 50% mentre negli anni successivi si assiste ad un declino continuo (circa il 5% l'anno) a dimostrazione della progressione del danno renale farmaco indotto, nonostante la riduzione della dose di immunosoppressori. L'uso di inibitori di calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) rappresenta infatti il fattore più importante di sviluppo di IRC. La ciclosporina ed il tacrolimus determinano la vasocostrizione della arteriola afferente con ipoperfusione renale e, in base alla durata della vasocostrizione, sviluppo di fenomeni di fibrosi interstiziale, atrofia tubulare e fibrosi glomerulare sino all'instaurarsi di un danno irreversibile del parenchima renale. Altre concause sono l'esistenza di una malattia renale precedente il trapianto (es. nefroangiosclerosi, glomerulopatie da crioglobulinemia nell'infezione da HCV, nefropatia diabetica), l'IRA nel post-operatorio ed alcune comorbidità come il diabete, l'ipertensione arteriosa, la recidiva di infezione da HCV, l'utilizzo di farmaci nefrotossici.

Approccio al paziente con segni di insufficienza renale

Dal momento che nei pazienti sottoposti ad OLT la presenza di IRC si associa ad una ridotta sopravvivenza di 4-5 volte rispetto ai pazienti senza IRC di fondamentale importanza è la diagnosi e il trattamento precoce di tale patologia. Nel monitoraggio della funzione renale, più che ricorrere al semplice dosaggio

sierico della creatinina, valore che non inizia ad aumentare nelle fasi precoci della IRC appare certamente più utile ricorrere alla determinazione della clearance della creatinina. Il trattamento di questa condizione prevede in primo luogo eliminare o trattare, quando possibile, tutte le cause potenzialmente nefrotossiche, come le comorbidità (diabete, ipertensione arteriosa, infezioni delle vie urinarie, *etc.*) e i farmaci, in primo luogo ciclosporina e tacrolimus. Nel corso dell'ultima decade si è assistito ad un notevole miglioramento della gestione della terapia immunosoppressiva nei pazienti con OLT ed IRC grazie alla disponibilità di nuovi farmaci immunosoppressivi, non nefrotossici, come il sirolimus e l'everolimus (mTOR) e l'uso sempre più diffuso dei micofenolati, la cui potenza farmacologica appare però inferiore rispetto ai CNI. È pratica comune infatti, in presenza di iniziale insufficienza renale procedere quando possibile allo switch da un CNI ad un farmaco mTOR, e quando non possibile ad un add-on mTOR/micofenolato con riduzione del dosaggio dei CNI. Le modificazioni del regime immunosoppressivo tese a preservare la funzionalità renale vanno attuate il più precocemente possibile, possibilmente entro il primo anno dal trapianto, perché possano risultare efficaci in termini di reversibilità o di riduzione del danno renale. Infine è da menzionare il ruolo sempre più importante dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la progressione del danno renale in altre patologie croniche renali e nell'insufficienza renale dopo trapianto renale.

Diabete mellito

Numerosi sono i fattori di rischio associati all'insorgenza di diabete mellito nei pazienti sottoposti ad epatotraspianto, in primo luogo la presenza di infezione da HCV⁶⁸ e l'infezione da CMV nel primo anno dopo il trapianto.⁶⁹ Il diabete mellito (DM) molto spesso riconosce anche una causa o concausa iatrogena (terapia immunosoppressiva) in questi pazienti, dal momento che sia la terapia steroidea (insulinoresistenza indotta dagli steroidi) che la terapia con CNI si associano ad una elevata incidenza di DM. I CNI infatti sembrano essere responsabili sia della riduzione della sintesi e del rilascio di insulina sia di avere un probabile effetto tossico sulle cellule pancreatiche. Tra i CNI è il tacrolimus il farmaco gravato da una maggiore incidenza di DM, soprattutto se somministrato a dosaggi elevati; a dosi più basse invece l'effetto diabetogeno dei CNI risulta lo stesso.⁷⁰ La scelta della terapia immunosoppressiva quindi deve tener conto, nel singolo paziente del rischio di sviluppare DM nel post-OLT al fine di prevenire le complicanze proprio del diabete (obesità, patologie cardiovascolari, neuropatie, gastroparesi e nefropatie).⁷¹ Numerosi studi non hanno individuato significative differenze in termini di prognosi fra dia-

betici e non diabetici pre-OLT, mentre hanno osservato una prognosi peggiore a 5 anni nei pazienti che sviluppano diabete *de novo* dopo il trapianto (probabilmente per il maggior numero di complicanze a cui tali pazienti sono soggetti come ad es. episodi di rigetto, infezioni e complicanze cardiovascolari). Altri studi, al contrario, dimostrano una mortalità e morbilità a 5 anni maggiori nei pazienti con DM pre-trapianto. Non è quindi chiaro se il diabete, pre o post-trapianto, influenzi in modo significativo la prognosi⁷¹ o la graft survival.⁷² Sono necessari al riguardo ulteriori studi con follow-up più lungo.⁷³ La gestione del DM nel paziente trapiantato non differisce da quella del non trapiantato e vede nel controllo del peso corporeo, la modificazione dello stile di vita le prime misure terapeutiche, che se non fossero sufficienti, sono seguite dalla somministrazione di ipoglicemizzanti orali o di insulina.⁷⁴

Iperlipidemia

Molto comune nei pazienti sottoposti ad OLT è la comparsa di dislipidemia (ipertrigliceridemia nel 40-60%, ipercolesterolemia nel 7-43% e dislipidemia mista nel 10-12% dei casi). L'ipertrigliceridemia si manifesta generalmente nei primi sei mesi dopo il trapianto mentre l'ipercolesterolemia compare più tardivamente con una prevalenza di circa il 26-30% al termine del primo anno. Dopo 5 anni dal trapianto la prevalenza di ipercolesterolemia, corretta per età e sesso, è sovrapponibile a quella della popolazione generale.⁷⁵ Il sesso femminile, la malattia colestatica cronica pre-OLT, i livelli di colesterolo pre-OLT superiori a 141 mg/dl, la somministrazione di più di 3 boli di metilprednisolone per il trattamento di episodi di rigetto sono fattori predittivi di ipercolesterolemia post-OLT, mentre l'alterazione della funzione renale post-OLT rappresenta il fattore predittivo per lo sviluppo di un'ipertrigliceridemia.⁷⁶

La genesi dell'iperlipidemia post-OLT è multifattoriale e vede nella predisposizione genetica, nel diabete mellito post-OLT, nella disfunzione renale cronica, nel recupero dell'appetito dopo anni di iporesia con conseguente incremento ponderale e frequente obesità, e soprattutto negli effetti iperlipemizzanti dei farmaci immunosoppressori e di eventuali altri farmaci, le principali cause scatenanti. Basti pensare che l'uso protratto di corticosteroidi, oltre ad indurre il diabete mellito, aumenta l'appetito e contribuisce all'obesità, aumenta la sintesi e secrezione epatica di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e la loro conversione a lipoproteine a bassa densità (LDL); la rapamicina invece induce l'ipertrigliceridemia,⁷⁷ mentre la ciclosporina determina una alterazione delle lipoproteine con conseguente iperlipidemia, determinata da un aumento di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL. Il tacrolimus, al

contrario con quanto si verifica nel diabete mellito, è provvisto rispetto alla ciclosporina di un minore effetto iperlipemizzante tanto che lo switch da ciclosporina a tacrolimus migliora significativamente la dislipidemia, senza effetti avversi, in pazienti trapiantati con funzione stabile del graft.⁷⁸ Il trattamento delle iperlipidemia non differisce da quello della popolazione generale e prevede in primo luogo l'introduzione di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo, l'abolizione degli alcolici, del fumo di sigaretta e l'adozione di un programma individualizzato di esercizio fisico, se possibile, vanno sospesi i farmaci potenzialmente iperlipemizzanti (tiazidici, beta-bloccanti, ticlopidina, estrogeni, progestinici, chinolonici sistemici, fluoxetina, steroidi ed inibitori della calcineurina). Solo in caso di insuccesso di tali misure dopo 3-6 mesi è indicato un trattamento farmacologico specifico con le statine, monitorizzando i possibili effetti collaterali.

Obesità

La presenza di obesità, indicata da un valore del BMI >30, sebbene non di frequente riscontro nei pazienti in lista d'attesa per OLT, si associa ad un incremento della mortalità a 5 anni prevalentemente per eventi cardiovascolari,⁷⁹ tanto che in tutti i Centri Trapianto italiani l'obesità è considerata una controindicazione relativa al trapianto.⁸⁰

L'obesità post-OLT invece risulta essere più frequente tanto che circa il 21.6% dei pazienti non obesi al momento del trapianto sviluppa obesità nei primi due anni dopo il trapianto.⁸¹

L'incremento di peso e la modificazione della composizione corporea in molti pazienti sottoposti a trapianto di fegato è da considerarsi come evento positivo se va a correggere gli stati di malnutrizione anche severa associati alle fasi terminali dell'epatopatia cronica; in circa 1 paziente su 5 però questo incremento ponderale diviene patologico soprattutto nel primo anno post-OLT.

Se da un lato i dati in letteratura sull'impatto dell'obesità sulla sopravvivenza del graft e del paziente a 5 anni sono discordanti⁸²⁻⁸⁴ dall'altro appare chiaro che questa sembra essere più facilmente causa di complicanze post-OLT, diabete mellito e delle dislipidemie in primis, ma anche steatosi epatica e steatoepatite sul graft. Fattori di rischio per lo sviluppo di obesità post-OLT sono il BMI elevato sia del ricevente che del donatore, l'assenza di episodi di rigetto acuto epatocellulare e maggiori dosi cumulative di steroidi.⁷⁴

La patogenesi dell'obesità dopo trapianto di fegato è multifattoriale e chiama in causa fattori in parte comuni a quelli dell'iperlipidemia e del diabete mellito. L'uso del tacrolimus come immunosoppressore di base si associa ad una minore prevalenza di obesità

dopo trapianto rispetto alla ciclosporina (27% vs 46%).⁸⁵ Il trattamento dell'obesità, anche in questo caso, non differisce da quello rivolto alla popolazione generale e prevede il trattamento dietetico, l'esercizio fisico. L'abolizione delle bevande alcoliche e del fumo di sigaretta. Quando possibile va inoltre modificata la terapia immunosoppressiva, si dovrebbe infatti ridurre o sospendere precocemente gli steroidi, sospendere la ciclosporina in favore del tacrolimus. Entrambe queste opzioni terapeutiche si sono dimostrate efficaci nel ridurre il peso del paziente.⁸⁶

Considerazioni finali

Abbiamo cercato di riassumere le complicanze principali di maggiore interesse internistico alle quali possono andare in contro tali pazienti. Come già è stato detto, il paziente cirrotico è di per sé un paziente fragile e quando sopraggiunge la fase di scompenso la condizione clinica generale diventa precaria ed al tempo stesso critica. Le complicanze in cui possono incorrere tali soggetti sono molteplici e frequentemente possono verificarsi più di una contemporaneamente. Per tale ragione l'internista può e dovrebbe assumere un ruolo fondamentale nella gestione di tali pazienti; inoltre è necessaria una stretta collaborazione tra epatologo, chirurgo ed internista per consentire la più adeguata terapia di questi pazienti per accompagnarli sino al giorno del trapianto in condizioni cliniche favorevoli all'intervento.

Come descritto nella seconda parte dell'articolo, il ruolo del medico internista non termina dopo l'intervento, anzi nei primi mesi post-OLT il paziente vive ancora una fase estremamente delicata della sua patologia con la possibile comparsa di innumerevoli complicanze multiorgano.

Quindi l'epatologo ed il trapiantologo dovranno seguire per lungo tempo tali pazienti, ma l'internista potrebbe avere un ruolo di affiancamento fondamentale per la più corretta gestione.

Bibliografia

1. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Franceschi S, Negri E. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol* 1994;4:480-6. PMID:7804504.
2. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol* 2007;46:827-39. PMID:17373662
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108. PMID: 15761078.
4. Zhang Y, Ren JS, Shi JF, et al. International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. *BMC Cancer* 2015;15:94-105. doi: 10.1186/s12885-015-1113-4.
5. Mokdad AA, Lopez AD, Sharhaz S, et al. Liver cirrhosis

- mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systemic analysis. *BMC Medicine* 2014;12:145-69. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y.
6. Burra P, Gambato M. La gestione della lista di attesa per trapianto di fegato. *Trapianti* 2008;XII:85-104.
 7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease *Hepatology* 2001;33:464-470.
 8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis., in *N Engl J Med*, vol. 334, 1996, pp. 693-699.
 9. Salerno F, Borroni GM, Moser P, Badalamenti S, Casarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 514-9.
 10. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. *Gastroenterology* 1990;98:230-236.
 11. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-266.
 12. Arroyo CV, Ginès P, Jiménez W, Rodés J. Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Vol. 1. Oxford. Oxford University Press, 1991:429-470.
 13. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis* 1997;17:203-216.
 14. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, Planas R, Sola R, Vargas V, Casafont F, Marco F, Navasa M, Banares R, Arroyo V, Rodes J. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674-679.
 15. Sort P, Navas M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdel-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
 16. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-1138.
 17. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis* 1997;17:203-216.
 18. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310-8.
 19. Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF et al. Hepatorenal Syndrome: a Proposal for Kidney After Liver Transplantation (KALT). *Liver Transplantation* 13:838-843,2007.
 20. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1352-9.
 21. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1360-8.
 22. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2000 May;6(3):277-86.
 23. Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption (Prometheuss) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicentre study. *J Hepatol* 2010.
 24. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve Ph, Fallon MB, on behalf of the ERS (European Respiratory Society). Task Force-PHD Scientific Committee. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005;42:924-927.
 25. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome. A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
 26. Spagnolo P, Zeuzem S, Richeldi L, du Bois RM. The Complex Interrelationships Between Chronic Lung and Liver Disease: A Review. *J Viral Hepat.* 2010;17(6): 381-390.
 27. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17:115-123.
 28. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology.* 1997;25:1282-1284.
 29. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary hepatic vascular disorders: a task force report. *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
 30. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S43-S54.
 31. Porres-Aguilar M. Emphasizing the importance of the clinical classification for pulmonary hypertension. *Ann Hepatol* 2009;8:267-268.
 32. Ramsay MA. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:69-82.
 33. Herve P, Le Pavec J, Sztymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-159.
 34. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-648.
 35. McLaughlin VV, Genthner RN, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1999;130:740-743.
 36. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:991-1002.

37. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:498-500.
38. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-567.
39. Sarfraz Saleemi. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2010 Jan-Mar; 5(1): 5-9.
40. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081 March 25, 2010.
41. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764.
42. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
43. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991 Mar;213(3): 199-20.
44. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-697.
45. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.
46. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
47. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:776-783
48. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58 (6):1776-1780.
49. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260.
50. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effect of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 2002;8:690-700.
51. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
52. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002;26:842-847.
53. Torregrosa M, Aguade S, Dos L. et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005 ; 42 : 68-74.
54. Keefe BG, Galantine H, Keefe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2001;7:755-761.
55. Carety WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995;59:859-864.
56. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1180-1188.
57. Carety WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995;59:859-864.
58. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart association Task Force of Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999;100:1464-1480.
59. Johnston SD, Simon D, Morris J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;27:901-906.
60. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation.* 1996; 61:1377-1381.
61. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, et al. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am. J. Surg.* 2001;18:475-479.
62. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin. Nephrol.* 2007;27:498-507.
63. Wilkinson A, Pham PT. Kidney Dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl.* 2005;11 (suppl 1)2005:s47-s51.
64. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation; evaluation of current equations. *Liver Transpl.* 2004; 10:301-309.
65. Kim C, Lim R, Parasuraman M. Renal Disease burden following liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2006;38:3663-3665.
66. Guitard J, Cointault O, Kamar N, et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin.Nephrol.* 2006;65:103-112.
67. Morard I, Mentha G, Spahr L, et al. Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels. *Clin Transplant* 2005; 10: 1399-1412.
68. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002;8:708-713.
69. Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK, et al. Post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Prog Transplant.* 2006;16:110-116.
70. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;18:CD005161.

71. Thuluvath PJ. When is diabetes mellitus a relative or absolute contraindication to liver transplantation? *Liver Transpl.* 2005;11(suppl 2):s25-s29.
72. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation.* 2006;82:1625-1628.
73. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72:1066-1072.
74. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *LiverTranspl.* 2001;7(suppl. 1):s13-s21.
75. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving \geq 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69: 781-789.
76. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl. Surg.* 1997;3:416-422.
77. Toso C, Meeberg GA, Bigem L et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for HCC: long-term outcomes and side-effects. *Transplantation* 2007;83:1162-1168.
78. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001;7:93-99.
79. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-109.
80. Fujikawa T, Fujita S, Mizuno S, et al. Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant. Proc* 2006;38:3612-4.
81. Palmer M, Schaffner F, Thung SN. Excessive weight gain after liver transplantation. *Transplantation.* 1991; 51:797-800.
82. Keefe BG, Galantine H, Keefe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2001;7:755-761.
83. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in everely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin. Transplant.* 1999;13:126-130.
84. Mora Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med* 2002;347:2020-2029.
85. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. *Liver Transpl.* 2001;7:533-539.
86. Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, et al. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal *Clin Transplant.* 2002;16:368-73.

La gestione del dolore post-operatorio in ambito internistico

Monica Bosco,¹ Raffaella Bertè,¹ Giuseppe Civardi²

¹Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Cure Palliative, AUSL di Piacenza; ²Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero della val d'Arda, AUSL di Piacenza, Italia

RIASSUNTO

“Il dolore, secondo la definizione proposta dall’Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP), è un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, legata ad una lesione tissutale potenziale o reale...”. Questa definizione pone l’accento sul doppio aspetto percettivo ed affettivo dell’esperienza dolorosa. Si deve, infatti, distinguere tra nocicezione, comprendente i processi che regolano la trasduzione, la trasmissione e la modulazione degli stimoli nocicettivi nel sistema nervoso, e dolore, termine che fa riferimento all’esperienza percettiva cosciente. Le vie di nocicezione si fermano al talamo, mentre la coscienza del dolore è un processo di integrazione corticale, risultato dall’interazione di fattori cognitivi ed emotivi. Dal talamo, infatti, le informazioni nocicettive sono inviate alle aree cerebrali della sensibilità (lobi parietali), della cognizione (lobi frontali) e dell’emotività (sistema limbico). Si definisce “dolore acuto nel perioperatorio il dolore presente nel paziente sottoposto a procedura chirurgica, causato dalla malattia preesistente, dalla procedura chirurgica, compresi drenaggi, sondini, complicanze o da entrambe.¹ Il dolore acuto postoperatorio severo se associato ad un’abnorme risposta riflessa, soprattutto della muscolatura scheletrica, conduce ad una diminuzione della compliance della gabbia toracica e ad uno spasmo bronchiolare, che possono causare una marcata diminuzione della capacità inspiratoria, della capacità vitale e della capacità funzionale residua, con conseguente disfunzione polmonare, con progressiva atelectasia ed ipossipemia. Ciò avviene in modo particolare per interventi che coinvolgono l’addome superiore ed il torace; il dolore rende la respirazione superficiale, diminuisce il riflesso della tosse con conseguente accumulo di secrezioni, che possono rappresentare un buon terreno per le infezioni polmonari. Il tutto è spesso aggravato dall’ileo causato dall’iperattività simpatica segmentale e sovrasegmentale con conseguente distensione addominale che diminuisce la funzionalità diaframmatica. Oltre ad una disfunzione metabolica ed alle alterazioni cardiocircolatorie si può avere un’iperattività piastrinica, legata all’aumento della scarica adrenergica, che se associata ad una cattiva deambulazione può determinare una trombosi venosa profonda. Inoltre la mobilitazione di substrati e il conseguente stato catabolico riducono l’efficienza immunologica. Un adeguato controllo e trattamento del dolore postoperatorio contribuisce in modo significativo al miglioramento della morbilità perioperatoria, valutata in termini di minore incidenza di complicanze postoperatorie, di giornate di degenza e di costi minori, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ASA III-V), sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore. Il dolore postoperatorio deve pertanto essere controllato al fine di ridurre le complicanze polmonari, cardiovascolari, complicanze a livello del sistema gastrointestinale ed urinario, oltre alla riduzione degli eventi avversi endocrini, metabolici e tromboembolici. Infine non possiamo trascurare la riduzione dei costi del trattamento sanitario.

Introduzione

Nessuna definizione di dolore è mai stata scientificamente completa. Aristotele definì il dolore “un’emozione opposta al piacere”, Patrick Wall “uno stato di necessità” che richiede un immediato programma di risposta per soddisfarlo. Secondo Mario

Tiengo il dolore è “una percezione violenta e sgradevole che provoca una repentina alterazione emotiva del soggetto ed una coerente risposta comportamentale di difesa”, è quindi “l’avvenuta presa di coscienza di un messaggio nocicettivo”.

Attualmente è generalmente accettata la definizione proposta dall’Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) secondo cui “Il dolore è un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, legata ad una lesione tissutale potenziale o reale...”. Questa definizione pone l’accento sul doppio aspetto percettivo ed affettivo dell’esperienza dolorosa. Si deve, infatti, distinguere tra nocicezione, comprendente i processi che regolano la trasduzione, la trasmissione e la modulazione degli stimoli nocicettivi nel sistema nervoso, e dolore, termine che fa riferimento all’esperienza percettiva cosciente. Le vie di nocicezione si fermano al talamo, mentre la coscienza del dolore è un processo di integrazione corticale, risultato dall’interazione di fattori cognitivi ed

Corrispondente: Monica Bosco, Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Cure Palliative, AUSL di Piacenza, via Taveterna 49, 29100 Piacenza, Italia.
E-mail: m.bosco@ausl.pc.it

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

©Copyright M. Bosco et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):89-97

emotivi. Dal talamo, infatti, le informazioni nocicettive sono inviate alle aree cerebrali della sensibilità (lobi parietali), della cognizione (lobi frontali) e dell'emotività (sistema limbico).

Il dolore come processo è costituito dalle seguenti componenti: sensitivo-discriminativa, affettivo-emozionale e cognitivo-valutativa, ciascuna delle quali è elaborata indipendentemente, ma può influenzare le altre nel corso della loro generazione.

La componente sensitivo-discriminativa corrisponde alla sensazione ed è responsabile della localizzazione dello stimolo e della discriminazione della sua qualità ed intensità.

La componente affettivo-emozionale corrisponde al modo in cui il paziente esprime il dolore; produce spiacevolezza, attenzione selettiva verso il dolore e desiderio di porvi fine. Prende il sopravvento negli stati dolorosi cronici e particolarmente nei dolori psicogeni.

La componente cognitivo-valutativa corrisponde alla riattivazione di un certo numero di credenze (idea che il paziente ha sulle cause, sui meccanismi e sulla terapia) ed al significato che il paziente dà al suo dolore; è legata a fattori educativi, culturali e sociali.

Il dolore acuto: la gestione del dolore postoperatorio

Si definisce dolore acuto nel perioperatorio (DPO) il dolore presente nel paziente sottoposto a procedura chirurgica, causato dalla malattia preesistente, dalla procedura chirurgica, compresi drenaggi, sondini, complicanze o da entrambe.¹

La risposta al dolore provoca una serie di riflessi che possono essere così suddivisi:

- Riflessi segmentali a livello spinale che possono alterare la ventilazione, la circolazione, la funzione gastrointestinale ed urinaria. La stimolazione dei motoneuroni aumenta la tensione dei muscoli scheletrici che diminuisce la compliance della gabbia toracica e dà inizio ad un feedback positivo che genera altri impulsi nocicettivi dai muscoli. La stimolazione dei neuroni pregangliari del simpatico nelle corna anterolaterali del midollo spinale determina un aumento della frequenza cardiaca e della gittata con conseguente aumento del lavoro cardiaco e del consumo miocardico di ossigeno. Inoltre l'iperattività simpatica causa una vasocostrizione segmentale, diminuisce il tono gastrointestinale fino ad uno stato di ileo e la funzione urinaria con riduzione della diuresi.
- Riflessi soprasedimentali che consistono in una stimolazione, indotta dalla nocicezione, dei centri della ventilazione e della circolazione, dei centri

ipotalamici autonomici e della funzione neuroendocrina. Queste risposte consistono in: iperventilazione; aumento del tono simpatico e dell'increzione di catecolamine che, insieme agli effetti dei riflessi spinali, aumentano la gittata cardiaca, le resistenze vascolari periferiche, la pressione arteriosa, il lavoro cardiaco ed il consumo miocardico di ossigeno; aumentata increzione di cortisolo, ACTH, glucagone ed altri ormoni ad azione catabolica e diminuzione degli ormoni ad azione anabolica, la risposta tipica allo stress. La risposta neuroendocrina produce effetti metabolici ad ampio raggio che includono aumento della glicemia, dell'AMP ciclico plasmatico, degli acidi grassi liberi, del lattato e dei chetoni ed un aumento generalizzato del metabolismo con aumentato consumo di ossigeno. Ciò conduce ad uno stato catabolico ed a un bilancio azotato negativo.

Le risposte corticali non includono solo la percezione del dolore come sensazione spiacevole ed emozione negativa, ma danno origine a meccanismi psicodinamici di ansia, apprensione e paura, con perdita di sonno. L'ansia intensa e la paura contribuiscono ad aumentare la risposta ipotalamica legata allo stress. I cambiamenti circolatori, respiratori e metabolici legati alle risposte riflesse possono talvolta condurre a disfunzione degli organi vitali e produrre complicanze.

In particolare il dolore acuto postoperatorio severo ed un'abnorme risposta riflessa, soprattutto della muscolatura scheletrica, conduce ad una diminuzione della compliance della gabbia toracica e ad uno spasmo bronchiolare, che possono causare una marcata diminuzione della capacità inspiratoria, della capacità vitale e della capacità funzionale residua, con conseguente disfunzione polmonare, con progressiva atelectasia ed ipossiemia. Ciò avviene in modo particolare per interventi che coinvolgono l'addome superiore ed il torace; il dolore rende la respirazione superficiale, diminuisce il riflesso della tosse con conseguente accumulo di secrezioni, che possono rappresentare un buon terreno per le infezioni polmonari. Il tutto è spesso aggravato dall'ileo causato dall'iperattività simpatica segmentale e sovrasegmentale con conseguente distensione addominale che diminuisce la funzionalità diaframmatica.

Oltre ad una disfunzione metabolica ed alle alterazioni cardiocircolatorie si può avere un'iperattività piastrinica, legata all'aumento della scarica adrenergica, che se associata ad una cattiva deambulazione può determinare una trombosi venosa profonda.

Inoltre la mobilitazione di substrati e il conseguente stato catabolico riducono l'efficienza immunologica.

Un adeguato controllo e trattamento del dolore postoperatorio contribuisce in modo significativo al miglioramento della morbilità perioperatoria, valutata in termini di minore incidenza di complicanze postoperatorie, di giornate di degenza e di costi minori, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ASA III-V), sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore.

Studi analitici tratti dalla letteratura riportano percentuali variabili di pazienti che riferiscono il dolore postoperatorio con un'intensità moderata-grave associato ad un trattamento farmacologico inadeguato. Le cause possono essere dovute a:

- non conoscenza dei danni provocati dal DPO;
- scarsa conoscenza dei dosaggi dei farmaci e della durata d'azione degli analgesici;
- paura di depressione respiratoria e di assuefazione da oppioidi;
- mancanza di protocolli di riferimento;
- scarsa padronanza di tecniche di soppressione del dolore;
- carenza di "personale" educato al problema.

Il danno tissutale chirurgico produce, infatti, due tipi di dolore:

- il primo è la diretta conseguenza del danno subito durante l'atto chirurgico;
- il secondo è il risultato della reazione infiammatoria al danno tissutale.

Perchè curare il dolore postoperatorio

Oggi è ben conosciuta² l'importanza degli effetti di un dolore non totalmente abolito sul benessere e sul comfort durante il decorso postoperatorio dei pazienti chirurgici. Nella Figura 1 sono elencati i potenziali rischi legati a un inadeguato trattamento del dolore post operatorio. Trattare il dolore postoperatorio non si traduce solamente in un miglioramento del comfort del paziente, vale a dire non ha solo un effetto cosmetico sulle sue condizioni: sia il trattamento del dolore nell'immediato post operatorio che nel decorso a lungo termine possono essere influenzati dalla qualità del trattamento antalgico dopo intervento chirurgico o trauma. Un trattamento adeguato del dolore post operatorio può tradursi in effetti favorevoli per il paziente (Figura 2).

Pertanto possiamo avere:

- Riduzione delle complicanze polmonari: il dolore acuto può causare riflessi toracici e della parete addominale in grado di ridurre il volume tidal o volume corrente, la capacità vitale, la capacità funzionale residua, e la ventilazione alveolare. Ne seguiranno collasso alveolare, e possibile diminuzione della disponibilità di ossigeno. Quando il dolore inibisce la tosse la ritenzione delle secrezioni contribuisce alle atelectasie e conseguen-

<i>Possibili effetti negativi di un non adeguato trattamento del dolore postoperatorio severo</i>	
Respiratori	Riduzione dei volumi polmonari (Volume Tidal, CFR), ridotta capacità di tossire, ritenzione delle secrezioni, rischio di infezioni, ipossiemia
Cardiovascolari	Tachicardia, ipertensione, aumento delle resistenze vascolari periferiche, aumentato consumo miocardico di ossigeno, trombosi venose profonde
Gastrointestinali	Ridotta motilità gastrointestinale
Genitourinari	Ritenzione urinaria
Neuroendocrini	Aumentati livelli di ormoni dello stress quali catecolamine, cortisolo, glucagone, e di ormone della crescita, vasopressina, aldosterone e insulina
Psicologici	Ansia, paura, privazione del sonno
Muscoloscheletrici	Spasmo muscolare, immobilità (aumentato rischio di trombosi venosa profonda)

Figura 1. Possibili effetti negativi di un non adeguato trattamento del dolore postoperatorio.

- temente alle infezioni polmonari ed aggrava l'ipossiemia. Il trattamento del dolore con analgesia bilanciata comprendente una analgesia regionale o epidurale riduce o addirittura elimina questi eventi avversi.
- Minor stress e minori complicazioni cardiovascolari: il dolore causa un'iperattività del sistema simpatico con tachicardia, ipertensione e aumento della resistenze vascolari periferiche. In pazienti ad alto rischio con insufficienza coronarica, l'aumento del lavoro cardiaco e della domanda di ossigeno per il miocardio possono condurre a ischemia miocardica, a infarto, a scompenso cardiaco. Le complicanze polmonari indotte dal dolore che causano ipossia accentuano questo scenario. Una buona analgesia epidurale durante e dopo la chirurgia maggiore può ridurre questi effetti.
 - Minori effetti negativi sul sistema gastrointestinale ed urinario: una aumentata attività del sistema nervoso autonomo indotta dal dolore acuto interferisce con la muscolatura liscia intestinale e l'attività sfinterica riducendo la motilità peristaltica dell'intestino. Possono conseguire sovradistensione gastrica e intestinale ed ileo post operatorio.
 - Riduzione degli eventi avversi endocrini e metabolici: il dolore severo è uno dei fattori che contribuisce ad una risposta ormonale catabolica
- esagerata consecutiva al danno chirurgico: ritenzione di sodio e di acqua da parte dell'aumentata secrezione di aldosterone e ormone antidiuretico e iperglicemia dovuta ad aumentata secrezione di cortisolo e adrenalina. Il bilancio azotato negativo nel periodo post operatorio può essere prolungato ed esagerato quando il dolore non è trattato efficacemente tanto da causare immobilità, perdita di appetito e ridotto apporto calorico.
- Minori complicanze tromboemboliche: permettendo al paziente di muoversi attivamente senza discomfort un adeguato trattamento del dolore riduce le complicanze tromboemboliche.
 - Ridotto deficit del sistema immuno-difensivo e minori complicanze settiche: diversi studi hanno dimostrato una riduzione del deficit della funzione immunologica postoperatoria o meglio per operatoria quando l'anestesia epidurale è stata confrontata con l'anestesia generale; è stata osservata una minor incidenza di complicanze settiche nei pazienti ad alto rischio chirurgici che ricevevano un trattamento epidurale analgesico prolungato. Minor dolore cronico neuropatico post operatorio: l'incidenza del dolore post chirurgico di tipo cronico può essere influenzata dalla severità del dolore nell'immediato periodo postoperatorio e dalla qualità del suo trattamento durante la prima settimana postoperatoria. Riduzione di effetti avversi psicologici e mentali:

Possibili effetti favorevoli per il paziente legati ad un trattamento ottimale del dolore postoperatorio severo

Ridotto stress mentale e fisico, aumento della motivazione e capacità ad una mobilitazione attiva
 Miglioramento delle funzioni polmonari e riduzione delle complicanze polmonari
 Miglioramento della performance cardiovascolare
 Riduzione delle complicanze tromboemboliche
 Ripresa più rapida della motilità gastroenterica
 Ridotta disfunzione del sistema immunitario
 Riduzione della mortalità nei pazienti ad alto rischio
 Riduzione dei tempi di recupero dopo l'intervento
 Minore insorgenza di dolore cronico post-chirurgico di tipo neuropatico
 Riduzione dei costi del trattamento sanitario

Figura 2. Possibili effetti favorevoli legati al controllo del dolore postoperatorio.

minor dolore ovvero ridotto affaticamento postoperatorio. Un dolore non adeguatamente controllato causa privazione del sonno, ansietà e sensazione di sentirsi abbandonati. Questo causa esaurimento mentale, riduce le riserve psicologiche e aumenta l'affaticamento postoperatorio.

Riduzione dei costi del trattamento sanitario: un recupero postoperatorio più rapido una minor necessità di cure intensive, una riduzione della degenza ospedaliera, e una riduzione dei costi sanitari sono stati ben documentati da studi dove sono stati confrontati trattamenti analgesici bilanciati perioperatori con analgesia epidurale in pazienti ad alto rischio, con trattamenti postoperatori per il trattamento del dolore più convenzionali. Il risparmio si è dimostrato essere significativo con riduzione dei costi anche del 35%.

Obiettivi della terapia del dolore postoperatorio

- Ridurre il dolore associato alla manovra chirurgica
- Facilitare il recupero del paziente
- Evitare gli effetti collaterali dei farmaci analgesici

Farmaci da utilizzare: linee guida SIAARTI 2016

I farmaci utilizzati nel trattamento del dolore post-operatorio sono il Paracetamolo, i FANS/COX-2, gli oppioidi deboli, gli oppioidi forti e gli anestetici locali associati o meno ad adiuvanti. Tali farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in associazione tra loro, per sfruttarne i differenti meccanismi e siti d'azione. SI raccomanda che la somministrazione dei farmaci deve avvenire in maniera adeguata e conforme alle leggi di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenetica (Livello A).³

Paracetamolo

Il paracetamolo è un farmaco ad azione centrale con proprietà antidolorifica ed antipiretica, senza effetti sul tratto gastroenterico, con scarsa interferenza, dose dipendente e reversibile, sulla aggregazione piastrinica.⁴ L'utilizzo del farmaco può potenziare l'effetto antiaggregante dei FANS e quello anticoagulante degli inibitori della vitamina K. Il meccanismo di azione del paracetamolo è ancora oggetto di studi. Il suo effetto sembra riconducibile sia alla inibizione della sintesi di prostaglandine livello centrale sia alla attivazione di vie serotoninergiche centrali (Livello B).⁵⁻⁹

- DOSAGGIO OS: 1 gr/ 8 h;
- DOSAGGIO EV: 1 gr /6 h in bolo in 15 min (come autorizzato dalla farmacopea ufficiale). In caso di sovradosaggio (≥ 100 mg/Kg/die), il paracetamolo può determinare tossicità epatica acuta. Il rischio di danno epatico severo è minore del 10%, con una mortalità inferiore al 2% (antidoto specifico n-acetil-cisteina).¹⁰

Il paracetamolo non richiede aggiustamenti posologici in pazienti affetti da epatopatia di grado lieve ed è preferito agli antinfiammatori per la sua scarsa azione sulle piastrine e sul tratto gastroenterico. Nel paziente (pz) epatopatico l'eliminazione può essere più lenta, ma anche ripetute dosi non danno luogo ad accumulo. Il paracetamolo può essere utilizzato nell'epatopatico riducendo le dosi ed allungando gli intervalli di somministrazione tenendo conto della ristretta finestra terapeutica e del monitoraggio della funzionalità epatica.¹¹ Il paracetamolo produce un effetto paragonabile a quello dei FANS sulla ritenzione di sodio e acqua, ma non sul flusso ematico renale e sul filtrato glomerulare anche nel rene sottoposto a stress. In presenza di alterazioni della funzionalità renale il profilo farmacologico del paracetamolo non viene alterato (Livello B).^{12,13} Le reazioni allergiche al paracetamolo sono rare. Tuttavia nel 5% dei pazienti allergici ai FANS può essere presente reazione di ipersensibilità al paracetamolo (Livello C).¹⁴ Una singola dose orale di paracetamolo ha mostrato efficacia analgesica nel trattamento del dolore acuto postoperatorio (NNT 3.5-3.8 per 500-1000 mg) senza rilevanti effetti collaterali (Livello A).¹⁵

La somministrazione EV si è dimostrata la più efficace di quella per os in termini di onset time.

Alle dosi terapeutiche si rilevano una larga finestra terapeutica ed assenza di effetto tetto (ceiling effects).¹⁵ L'associazione con i FANS aumenta l'efficacia analgesica. Se questo sia dovuto ad un effetto additivo o al fatto che i FANS sono più efficaci non è ancora chiaro (Livello A).¹⁶⁻¹⁸

L'associazione di paracetamolo e morfina riduce il consumo giornaliero di oppioidi in percentuale variabile dal 33 al 20% (Livello A) senza riduzione significativa degli effetti collaterali della morfina.¹⁹⁻²¹

I farmaci antinfiammatori non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) costituiscono un gruppo eterogeneo di composti derivati dall'acido acetilsalicilico, molecola capostipite che ha dato origine allo sviluppo di numerosi acidi organici con differenti caratteristiche di selettività sulle ciclossigenasi. I COX-inibitori vengono classificati in due famiglie distinte: i non selettivi che ini-

biscono sia il sito COX-1 (costitutivo delle prostaglandine responsabili di diversi processi omeostatici fisiologici del tubo gastroenterico, dell'apparato renale e del sistema cardiovascolare e quindi presenti nell'organismo indipendentemente da noxae flogistiche) che il sito COX-2 (costitutivo solo nel SNC, nella trachea e nel rene ed indotto nei processi flogistici) e gli inibitori selettivi che inibiscono solo il sito delle COX-2.

L'azione antiaggregante piastrinica consiglia cautela nell'utilizzo dei FANS nel periodo postoperatorio. Si segnala la transitoria riduzione della funzionalità renale causata dai FANS nell'immediato post-operatorio, anche se clinicamente irrilevante nei pazienti con normale funzionalità renale pre-operatoria.²² Pertanto non è giustificato il timore di utilizzare FANS per il trattamento del dolore postoperatorio in pazienti con funzionalità renale conservata.

Gli oppioidi

Gli oppioidi rappresentano da sempre la pietra miliare del trattamento del dolore acuto postoperatorio moderato severo. La morfina e i composti relativi agiscono come agonisti, producendo l'effetto biologico, mediante interazione stereoselettiva con recettori di membrana saturabili (μ , δ , κ , N) distribuiti nel SNC in modo non uniforme.

Le azioni principali sono:

- Inibizione diretta del sistema nocicettivo ascendente (κ , μ);
- Attivazione del sistema di controllo del dolore discendente (κ , μ);
- Inibizione della trasmissione algica a livello talamico (μ);
- Inibizione periferica della liberazione di mediatori infiammatori delle cellule del sistema immunitario (μ).

Tramadolo

Il tramadolo è un'analgésico centrale di sintesi. La sua azione si esplica attraverso l'inibizione del reuptake delle amine biogene (noradrenalina e serotonina) e come debole attivazione dei recettori μ per gli oppioidi (tramite il metabolita M1). Nel dolore postoperatorio il tramadolo usato per via ev. con PCA è risultato equivalente alla petidina, 1/5 rispetto alla nalbufina e 1/100 rispetto al fentanyl a pari dosaggio. Somministrato per via e.v. in pazienti con dolore postoperatorio moderato ma non severo a un dosaggio di 50-150 mg ha un'efficacia analgesica pari a quella di 5-15 mg di morfina.

Il tramadolo determina minore depressione respiratoria rispetto ad altri oppioidi maggiori (Livello B),

i casi riportati in letteratura si riferiscono nella maggior parte dei casi a pazienti affetti da insufficienza renale in cui si verifica accumulo del metabolita; inoltre sempre rispetto agli oppioidi maggiori non determina depressione della risposta all'ipossia (Livello B), ed ha scarsi effetti sulla motilità intestinale (Livello B) e sullo svuotamento gastrico (Livello B) (linee guida SIAARTI 2016).

Queste caratteristiche lo rendono particolarmente adeguato in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, negli obesi, nei fumatori, nei pazienti con funzionalità epatica o renale ridotta, ed infine in tutti quei soggetti nei quali l'utilizzo di FANS non è raccomandabile.

Morfina

La morfina rappresenta il capostipite degli oppioidi: il più usato ed il più economico. Rappresenta inoltre il farmaco di riferimento verso il quale confrontare gli altri farmaci analgesici. In quanto agonista puro per i recettori degli oppioidi non ha un effetto tetto in termini di efficacia analgesica, ma i limiti al suo utilizzo sono imposti dall'insorgenza degli effetti collaterali tipici degli oppioidi.^{23,24}

I suoi metaboliti, morfina-6-glucoronide e morfina-3-glucoronide originano dalla glucuronazione della morfina. L'escrezione dei metaboliti è dipendente dalla funzionalità renale. La somministrazione orale, elevati dosaggi, l'insufficienza renale e l'età avanzata sono fattori predisponenti per gli effetti avversi (Livello D). In caso di insufficienza epatica o renale o in altre situazioni che alterino il metabolismo o la cinetica dei farmaci le dosi devono essere ridotte. La dose iniziale deve essere impostata in funzione dell'età del paziente, le successive sulla base dell'efficacia.²⁴

Fentanyl e derivati

Derivati fenilpiperidinici, interagiscono soprattutto con i recettori μ . Dotati di una notevole potenza analgesica:

- Alfentanil: potenza 5 volte superiore alla morfina;
- Fentanyl: potenza 100 volte superiore alla morfina;
- Remifentanil: potenza 100 volte superiore alla morfina;
- Sufentanil: potenza 1000 volte superiore alla morfina.

Sono altamente liposolubili hanno quindi una azione rapidissima (picco 5 min con rapida distribuzione nel SNC).

Il fentanyl è molto sfruttato nel controllo del dolore acuto visto la sua mancanza di metaboliti attivi e del suo rapido onset.

Ossicodone

L'ossicodone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori per gli oppioidi caratterizzato da una elevata biodisponibilità orale (60%). È metabolizzato a livello epatico a noroxicodone e a oxymorfone che è debolmente attivo. Altri effetti sono l'ansiolisi, l'euforia mediati dai recettori μ e κ . È disponibile in Italia in due formulazioni: puro a rilascio controllato a dosaggi variabili (da somministrare ogni 12 ore) ed in combinazione con paracetamolo (325 mg) a dosaggi variabili (5-10-20 mg).

È usato, oltre che per il dolore cronico, anche per il controllo del dolore acuto e del dolore post-operatorio in quei pazienti che possono assumere terapia per os²⁵ (Li vello B).

Buprenorfina

È un derivato della Tebaina. Si lega ai recettori μ , *in vitro* si è evidenziato un lento tasso di dissociazione dal suo recettore, a questo si deve la sua maggiore durata d'azione rispetto alla morfina, la non prevedibile antagonizzazione e gli scarsi sintomi di dipendenza. Ha effetti depressori sul sistema respiratorio simili alla morfina.²⁶ Non esistono al momento lavori clinici controllati sul suo impiego nel trattamento del dolore postoperatorio.

Adiuvanti

Regabalin/gabapentin

È stato proposto di recente l'uso perioperatorio del Gabapentin e del suo derivato Pregabalin, il cui razionale è quello di prevenire la quota di dolore dovuta al trauma chirurgico sulle terminazioni nervose periferiche e la conseguente sensibilizzazione centrale.

L'utilizzo di gabapentin nel perioperatorio è efficace nel trattamento del dolore postoperatorio, riduce l'ansia preoperatoria, riduce la risposta emodinamica alla laringoscopia ed alla intubazione, la nausea, il vomito ed il delirio postoperatorio ed è efficace nel prevenire l'insorgenza di dolore cronico postoperatorio.²⁷ Anche se non è possibile ancora standardizzare dosaggi e durata del trattamento, un dosaggio di 75 mg/die di Pregabalin o di 1200 mg/die di Gabapentin, sia nel pre- che nel post-operatorio, ha mostrato risultati incoraggianti nei $\frac{3}{4}$ dei pazienti trattati.²⁸

Tecniche specialistiche di trattamento del dolore postoperatorio

Il trattamento del dolore postoperatorio può essere effettuato con l'ausilio di tecniche avanzate

come l'analgesia peridurale che consiste nell'iniettare farmaci attraverso un catetere inserito nello spazio epidurale. Il catetere epidurale può essere lasciato in sede per diversi giorni, se necessario, per il controllo del dolore postoperatorio. Un'infusione continua di antidolorifici, anestetici locali o farmaci oppioidi, può essere somministrato attraverso il catetere per controllare il dolore.

Questo tipo di analgesia viene spesso utilizzata per il taglio cesareo, la chirurgia addominale maggiore e la chirurgia degli arti inferiori. L'infusione dei farmaci può avvenire anche attraverso la PCA (Patient Controlled Analgesia) una tecnica di analgesia per il controllo del dolore post operatorio severo-moderato nei primi giorni dopo un intervento di chirurgia maggiore, che permette la somministrazione di farmaci antalgici solo nel momento in cui il paziente ne ha effettivamente bisogno (principio del "se" e del "quando"). Tale sistema utilizza "specifiche pompe" che sono in realtà dei piccoli computer contenenti programmi di somministrazione di farmaci.²⁹

Raccomandazioni finali (linee guida SIAARTI 2016)

Il paracetamolo ha una buona efficacia analgesica (NNT 3.5-3.8 per 500-1000 mg) senza rilevanti effetti collaterali. (Livello A); il paracetamolo può essere utilizzato nell'epatopatico, monitorando la funzionalità epatica, mentre in presenza di alterazioni della funzionalità renale il suo profilo farmacologico non viene alterato. (Livello B);

L'associazione di paracetamolo e morfina riduce il consumo giornaliero di oppioidi in percentuale variabile dal 33 al 20%. (Livello A); la somministrazione di paracetamolo e tramadolo è risultata più efficace dell'associazione paracetamolo-codeina (Livello B).

I FANS sono farmaci efficaci per il dolore di media entità; in associazione con analgesici oppioidi ne riducono il fabbisogno e sono in grado di controllare il dolore da moderato a grave (Livello A).

I COXIBs sono controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare conclamata, insufficienza cardiaca congestizia e nel postoperatorio di interventi di by-pass aorto-coronari (Livello B).

Gli Oppioidi sono i farmaci di scelta per il trattamento del DPO moderato-grave (Livello A). L'utilizzo di oppioidi provoca effetti avversi in maniera dose-dipendente; il vomito può essere ridotto con l'utilizzo di Droperidolo, desametasone, ondansetron, propofol (Livello C).

Il tramadolo da minore depressione respiratoria rispetto alla morfina (Livello B), la sua associazione con

morfini è sconsigliata per un effetto infra-additivo (Livello C); buona l'associazione ai FANS (Livello D).

Bibliografia

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-81.
2. Bonica JJ. Il dolore. Diagnosi, prognosi e terapia, Roma, Delfino Antonio Editore, 2000.
3. Stamer UM, Stuber F. Dolore postoperatorio: genetica e genomica. In: Shorten G, Carr DB, Harmon D. La gestione del dolore postoperatorio. Linee guida di trattamento. Edizione italiana a cura di Mercadante S. Elsevier- Masson, Milano 2007;7:63-70.
4. Munsterihelm E, Munsterihelm N, Tomi N. Dose dependent Inhibition of platelets function by acetaminophen in healthy volunteers *Anesthesiology* 2005;103:712-717.
5. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Oct;19(5):562-5.
6. Aronoff D, Oates J, Boutard O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacological characteristics reflects its inhibition of two PGH synthases *Clinical Pharmacology and therapeutics* 2006;79:9-19.
7. Scwab J, Chuesener HS, Laufer S. COX3 just another cox or solitary exclusive target of paracetamol? *The Lancet* 2003;361:981-982.
8. Pickering G, Liorot AM, Libert F. Analgesic effect of acetaminophene in human: first evidence of central serotonergic mechanism *Clin. Pharmacol Ther* 2006;79: 371-8.
9. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009;75,11:644-653.
10. Lee W. Acetaminophen and U.S. acute liver failure study group. Lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 2004;40:1.
11. Benson G, Koff R, Tolman K. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American Journal of Therapeutics* 2005;12:133-141.
12. Murphy E. Acute pain management pharmacology for patients with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth and intensive care* 2005;33(3):311-322.
13. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyren O. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure *N. England J.Medic* 2001;345(25):1801-1805.
14. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois D, Scheiman P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174-1177.
15. Silvanto M, Munsterihelm E, Savolainen S, Tiainen P, Niemi T, Ylikorkala O, Scheinin H, Olkkola KT. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Oct;51(9):1147-54.
16. Hyllested M, Jones S, Pedersen L, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br. Journal of Anaest* 2002;88(2):199-214.
17. Miranda H, Puig M, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and non steroidal antiinflammatory drugs in experimental acute pain *Pain* 2006;1:22-28.
18. Elia N, Lysakowsky C, Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen NSAIDs or COX2 inhibitors and PCA morphine offer advantages over morphine alone *Anesthesiology* 2005;103:1296-1304.
19. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side effects after major surgery: meta-analysis and controlled trials. *British Journal of anaesthesia* 2005;94(4):505-13.
20. Aubrun F, Kaflon F, Bellanger A. Adjunctive analgesia with paracetamol with intravenous propacetamol does not reduce morphine related effects. *Br J Anaesth* 2003; 90(3):314-319.
21. Smith A, Ravikumar T, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N. Combination of tramadol plus acetaminophen for post surgical pain. *Am Jour Surg* 2004;187: 521-527.
22. Scharbert G, Gebhardt K, Sow Z, Duris M, Deusch E, Kozek-Langenecker S. Point-of care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by non opioid analgesic drugs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Dec;18(8):775-80.
23. Chen JY, Wu GJ, Mok MS, Chou YH, Sun WZ, Wen YR. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients-a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49: 546-55.
24. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 2006;66(18):2321-37.
25. Hohwu L, Akre O, Bergenwald L, Tornblom M, Gustafsson O. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(3): 192-7.
26. Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2007 Aug;29(8):1620-31.
27. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004;48:1130-1136.

28. Tippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, MD, Kalso E, Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety *Anesth Analg* 2007;104:1545-56.
29. Patient controlled analgesia for adults, Thomson Healthcare, Inc, 2010.

Non-commercial use only

La sindrome da rialimentazione

Roberto Risicato,¹ Giovanni Scanelli,² Luciano Tramontano,³ Ugo Politti⁴

¹U.O.C. Medicina Interna, P.O. Augusta, ASP Siracusa; ²U.O.C. Medicina 1, Ospedale San Bortolo, U.L.S.S. n. 6, Vicenza;

³U.O.C. Medicina Interna, P.O. Praia a Mare (CS); ⁴Scuola di specializzazione in Medicina Interna, Scuola di Medicina, Università di Ferrara, Italia

Introduzione

Può sembrare paradossale che nei paesi industriali urbanizzati vi siano pazienti che manifestino la “sindrome da rialimentazione (SDR). Infatti uno dei principali problemi di sanità pubblica, sempre più diffuso e grave, è quello della patologia metabolica e cardiovascolare correlata all’eccessiva disponibilità di cibo e conseguentemente all’obesità ed alla sedentarietà.

La SDR è una condizione potenzialmente letale caratterizzata da una cospicua variazione di distribuzione di liquidi ed elettroliti, associata ad anomalie metaboliche gravi, che può determinarsi in pazienti malnutriti e sottoposti a rialimentazione orale, enterale o parenterale.

I pazienti a rischio di SDR sono tipicamente quelli malnutriti per almeno 7-10 giorni, specie se sottoposti a condizioni acute di stress, quali criticità acuta in corso di malattia cronica inaggravata, acuzie di malattia cronica e concomitante stato di malnutrizione o sarcopenia, malattie infettive acute, interventi chirurgici, specie se eseguiti in condizioni di urgenza e a seguito di grave acuzie. Ma la condizione è stata descritta anche dopo digiuni prolungati, massiva perdita di peso in obesi, dopo by-pass intestinale, etilismo cronico, prolungata replezione di liquidi per via endovenosa, anoressia nervosa, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, anziani fragili malnutriti.¹

La prima condizione patologica inizialmente enfatizzata è stata l’ipofosfatemia. Successivamente è stato osservato che altre sequele metaboliche rive-

stono grande importanza: anomalo equilibrio dei fluidi, alterato metabolismo del glucosio, carenze vitaminiche, ipokaliemia e ipomagnesiemia.

Di certo, una troppo rapida rialimentazione, particolarmente con sbilanciamento nell’uso dei carboidrati, può scatenare conseguenze metaboliche e idroelettrolitiche, che portano a complicanze cardiache, respiratorie, ematologiche, epatiche e neuromuscolari, a loro volta potenzialmente letali.

La SDR, a fronte della sua pericolosità, è rara, ma deve essere conosciuta e in ogni ospedale deve essere approntato un protocollo clinico per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento, al fine di minimizzarne insorgenza e gravità.

Il Team Nutrizionale Multidisciplinare, nel quale anche l’internista deve avere un ruolo, può garantire un approccio efficace a questa temibile complicanza.

Descrizione

La sindrome da rialimentazione (SDR) è una condizione nota da molti anni (ricordiamo le segnalazioni di autori statunitensi degli ultimi anni ’40 del secolo scorso relative a prigionieri di guerra giapponesi gravemente malnutriti e sottoposti a trattamenti nutrizionali inappropriati),² ancora poco riconosciuta dai clinici, potenzialmente letale se non trattata nei modi dovuti, che si manifesta essenzialmente nei primi giorni dopo l’inizio della rialimentazione di pazienti malnutriti,³ la cui definizione è piuttosto complessa. I criteri della definizione sono di tipo clinico e, quindi, nonostante la presenza di diverse linee guida,^{4,5} lasciati in parte alla interpretazione soggettiva. Non solo: esistono varie forme della sindrome, per cui non tutti i segni e i sintomi possono essere presenti nel singolo caso e/o avere lo stesso significato. Tanto che alcuni autori hanno proposto di distinguere una forma “sintomatica” da una “potenziale” o “biochimica”.⁶

Questa una possibile definizione della SDR: “Uno spostamento potenzialmente fatale di fluidi ed elettroliti che può avvenire in pazienti malnutriti che ricevono una rialimentazione naturale o artificiale (sia enterale che parenterale).⁷ Questo spostamento di-

Corrispondente: Roberto Risicato, U.O.C. Medicina Interna, P.O. Augusta, ASP Siracusa, Italia.
E-mail: r.risicato@inwind.it

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

©Copyright R. Risicato et al., 2017

Licencee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):98-108

pende da cambiamenti ormonali e metabolici e può determinare complicazioni cliniche serie. La più importante caratteristica biochimica della SDR è l'ipofosforemia. Tuttavia, la sindrome è complessa e può mostrare anche alterazioni del bilancio del sodio e dei liquidi; del metabolismo glucidico, proteico e dei grassi; deficit di tiamina, ipopotassiemia e ipomagnesiemia".⁸

Pazienti a rischio

Esistono pazienti a rischio di sviluppare questa condizione, in particolare quelli gravemente malnutriti/iponutriti (Tabella 1).

In questi pazienti, in cui prevalgono meccanismi di tipo catabolico (glicogenolisi, gluconeogenesi, proteolisi, deplezione di grassi, sali, minerali, vitamine, con intolleranza ad acqua e sali) la rialimentazione determina il passaggio a una condizione di tipo anabolico (reintroduzione di fluidi, sali, nutrienti - prevalentemente carboidrati - con stimolo alla secrezione di insulina): riprende la sintesi cellulare di proteine e glicogeno con uptake intracellulare di glucosio, potassio, magnesio, fosfati, tiamina, che, quindi, si abbassano nel circolo ematico (ipotassiemia, ipofosforemia, ipomagnesiemia, ridotti livelli circolanti di tiamina, ...). Conseguenze sono la ritenzione di acqua e sali e la comparsa di edemi, lo scompenso cardiaco e le aritmie, peggiorati anche da una condizione di ipo/atrofia muscolare del cuore, l'edema polmonare, la encefalopatia di Wernicke, la intolleranza ai carboidrati (iperglicemia, glicosuria, disidratazione e coma iperosmolare). Non solo: in condizioni di grave depauperamento nutrizionale, l'atrofia della mucosa intestinale e l'alterata funzione

pancreatica possono predisporre all'esordio di una diarrea grave dopo la ripresa della nutrizione orale o entrale, determinando così una ulteriore perdita di elettroliti e sali minerali.^{6,9}

Cenni di fisiopatologia

Il fosforo è un minerale intracellulare essenziale per l'integrità delle membrane e di molti processi metabolici, per lo stoccaggio dell'energia (sotto forma di ATP), per l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e per i sistemi tampone a livello renale. La malnutrizione impoverisce l'organismo di questo minerale; la rialimentazione e il conseguente stimolo alla secrezione insulinica tendono a riportare il poco fosforo disponibile all'interno delle cellule, con conseguenze che possono interessare virtualmente tutti i processi metabolici e strutturali in tutto l'organismo.¹⁰ Il potassio è il più importante catione intracellulare; la malnutrizione impoverisce l'organismo di potassio, che tende a restare stabile come valore nel sangue; la ripresa dei processi metabolici che avviene con la rialimentazione sottrae rapidamente potassio dal sangue verso l'interno delle cellule, con conseguente grave ipopotassiemia e rischio di aritmie anche fatali.¹¹ Il magnesio, prevalentemente intracellulare, è coinvolto in molti sistemi enzimatici (fosforilazione ossidativa, produzione di ATP, mantenimento dell'integrità degli acidi nucleici, ...); è importante anche nel mantenimento della stabilità delle membrane. Un suo abbassamento nel sangue conseguente alla rialimentazione può essere causa di sviluppo di aritmie gravi e di danni neuromuscolari.¹² Glucosio: un eccesso di somministrazione di glucosio dopo prolungata malnutrizione può portare a iperglicemia e alle sue conseguenze (diuresi osmotica,

Tabella 1. Condizioni che espongono al rischio di SDR.

Perdita di peso involontaria

45% del peso corporeo in 1 mese / 41% del peso corporeo in 6 mesi

Inadeguata assunzione di nutrienti

diggiuno da >7 giorni, disfagia cronica, anoressia nervosa, alcolismo, neoplasie, AIDS, TBC, fase post-operatoria, convalescenza, iperosmolarità in diabetici, depressione, solitudine, diete incongrue, sciopero della fame

Aumentate perdite di nutrienti

vomito/diarrea prolungati

Malassorbimento/maldigestione

disfunzioni croniche del tratto gastrointestinale, pancreatite cronica, uso cronico di antiacidi, chirurgia bariatrica

disidratazione, ketoacidosi, coma iperosmolare); può portare anche a fegato grasso da stimolazione insulinica e conseguente lipogenesi, ad aumentata produzione di CO₂, ipercapnia e insufficienza respiratoria.¹³ Deficit vitaminico: sono molte le vitamine deficitarie in corso di malnutrizione; il deficit più importante, tuttavia, è quello di tiamina, coenzima essenziale nel metabolismo glucidico. La sua mancata aggiunta durante la rialimentazione pone i pazienti a rischio di encefalopatia di Wernicke (anomalie oculari, atassia, confusione mentale, ipotermia, fino al coma) e/o di SDR. di Korsakoff (amnesia retrograda e anterograda, confabulazioni).¹⁴ Sodio, azoto e fluidi: le variazioni del metabolismo glucidico hanno effetti importanti sull'equilibrio del sodio e dell'acqua: l'introduzione di carboidrati a una dieta determina una rapida riduzione dell'escrezione di sodio e acqua a livello renale.¹⁵ Se a questo punto vengono introdotti dei fluidi al fine di mantenere un volume urinario regolare, i pazienti possono sviluppare rapidamente un sovraccarico di liquidi, con evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare e aritmie cardiache¹⁶ (Tabella 2).

Incidenza della sindrome da rialimentazione

La esatta incidenza della SDR non è nota, data la notevole eterogeneità degli studi. Tuttavia alcuni autori riportano che fra gli adulti ricoverati in ospedali "per acuti" la prevalenza di quelli a rischio di sviluppo della SDR sia intorno al 9% del totale.¹⁷ Se si considera il marcatore biochimico della SDR, cioè l'ipofosfatemia, uno studio condotto su oltre 10.000 pazienti ospedalizzati ha documentato che l'incidenza di ipofosfatemia severa è dello 0,43%, essendo

la malnutrizione uno dei suoi più importanti fattori di rischio.¹⁸ In uno studio di coorte prospettico bene disegnato su un gruppo eterogeneo di pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva, il 34% di loro manifestava ipofosfatemia poco dopo l'inizio della alimentazione.¹⁹

E' importante riconoscere i pazienti a rischio di sviluppare la SDR; l'intervento correttivo, se bene effettuato, consente di ridurre il rischio di conseguenze anche mortali della rialimentazione⁹ (Tabella 3⁴).

Prevenzione e gestione della sindrome da rialimentazione

E' importante essere consapevoli della potenziale insorgenza della SDR nei pazienti a rischio e prevenirla, minimizzandone il rischio d'insorgenza. Il Team Nutrizionale Multidisciplinare (ove presente) può svolgere un ruolo prioritario nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento della SDR. E' importante sottoporre a stretto monitoraggio i pazienti potenzialmente a rischio, in particolare riguardo ai parametri vitali, il bilancio dei fluidi e degli elettroliti (compresi fosforo e magnesio). Il controllo elettrocardiografico è utile per rilevare prontamente aritmie e squilibri elettrolitici pericolosi per la vita (la tachicardia è un segno frequente di stress miocardico in pazienti con SDR). Vanno quindi giornalmente controllati, la ionemia completa (in particolare Na, K, Cl, P, Mg, Ca), la glicemia e la diuresi. Può essere utile misurare la natriuresi (se inferiore a 10 mmol/L, può indicare deplezione salina; è consigliabile anche controllare le concentrazioni urinarie di K, Mg, P). Prima della rialimentazione, quindi, vanno riequilibrati gli elettroliti e i volumi liquidi circolanti. Vanno

Tabella 2. Sequenza di eventi e conseguenze metaboliche della SDR.

- Digiuno
- Catabolismo proteico/Gluconeogenesi
- Calo ponderale
- Deplezione proteica, lipidica, vitaminica, idroelettrolitica
- Rialimentazione con utilizzazione di glucosio come prevalente fonte calorica
- Aumentata secrezione insulinica, incrementato uptake intracellulare di glucosio
- Anabolismo proteico/Traslocazione elettrolitica intracellulare
- Ipofosfatemia, ipomagnesiemia, ipokaliemia, aumentata utilizzazione di tiamina
- Segni/sintomi di SDR

naturalmente corrette le carenze vitaminiche (in particolare la tiamina e, seppur non sembri strettamente correlato alla SDR, l'acido folico: 5 mg/die) e di oligoelementi¹ (Tabella 4²⁰). Le linee guida esistenti, pur basandosi su evidenze di grado non elevato (studi di coorte, serie di casi, opinioni di esperti, ...), consigliano di riprendere l'alimentazione con cautela (dalle 5 alle 15 Kcal pro Kg/die, a seconda del grado di malnutrizione), monitorando spesso i parametri metabolici più importanti e somministrando in primis 200-300 mg/die di tiamina e altre vitamine. Questa la procedura suggerita dalle linee guida: una volta identificato il paziente a rischio di sviluppare una SDR, controllare potassio, calcio, fosforo e magnesio; prima di iniziare a rialimentazione, somministrare per os 200-300 mg di tiamina e compresse di

vitamina B₁₂ (oppure vitamina B₁₂ per via parenterale) e supplementare l'organismo con multivitaminici ed elementi "traccia" una volta al giorno; cominciare con una dose di 10 Kcal/Kg di peso corporeo/die (se il paziente è gravemente malnutrito, ovvero se ha un BMI <14 oppure ha assunto apporti trascurabili di nutrienti nelle ultime due settimane, cominciare con 5 Kcal/Kg di peso corporeo/die); proseguire con incrementi cauti nei primi 4-7 giorni; altrettanto cautamente reidratare il soggetto, controllando/aggiungendo potassio (2-4 mmol/Kg/die), fosfati (0,3-0,6 mmol/Kg/die), magnesio (0,2 mmol/die ev o 0,4 mmol/die per os); monitorare tutti i giorni magnesio, potassio, calcio e fosfati e agire di conseguenza in base ai livelli; dopo la prima settimana, controllare questi parametri a giorni alterni per altri

Tabella 3. Criteri per identificare i pazienti a rischio di sviluppare SDR (come già indicato da LL.GG. NICE 2006).⁴

Presenza di uno o più dei seguenti criteri

- BMI <16 kg/m²
- Perdita involontaria >15% negli ultimi 3-6 mesi
- Minima/nulla assunzione di alimenti per >10 giorni
- Riscontro di Ipokaliemia, ipofosforemia, ipomagnesiemia

Oppure uno o più dei seguenti criteri

- BMI <18.5 Kg/m²
- Perdita di peso >10% negli ultimi 3-6 mesi
- Minima/nulla assunzione di alimenti >5 giorni
- Abuso o uso scorretto di alcool o farmaci (insulina, antiacidi, diuretici, ecc.)

Tabella 4. Consigli nutrizionali per il paziente a rischio di SDR.

Giorno 1

- Intake calorico: 10 kcal/kg/die (Glucidi 50-60%; Lipidi 30-40%; Proteine 15-20%)
- Supplementazione: Fosforo: 0.5-0.8 mmol/kg/die
- Potassio: 1-3 mmol/kg/die
- Magnesio: 0.3-0.4 mmol/kg/die
- Sodio: <1 mmol/kg/die

Giorni 2-4

- Intake calorico: incremento di 5 kcal/Kg/die (se ben tollerato)
- Supplementazione/Controlli: Controlli ematici giornalieri; correzione eventuali anomalie; Tiamina e Vitamine del Gruppo B per os o e.v. fino al 3° giorno

Giorni 5-7

- Intake calorico: 20-30 kcal/kg/die
- Supplementazione/controlli: Fluidi, elettroliti, funzione epatica e renale. Valutare opportunità di somministrare Ferro dal 7° giorno

Giorno 8-10

- Intake calorico: 30 Kcal/Kg/die e/o aumentare fino al completo e corretto fabbisogno
- Supplementazione/controlli: Proseguire monitoraggio

7 giorni; può essere utile, per controllare le perdite, la valutazione degli elettroliti urinari^{21,22} (Tabella 5).

Tra i pazienti a rischio, in particolar modo è opportuno porre attenzione a quelli che si sottopongono a interventi di chirurgia a carico della regione testa-collo e/o di chirurgia bariatrica. Nel primo caso i pazienti presentano diversi fattori di rischio, quali l'aumento della richiesta calorica dovuto allo stato di cachessia cancro-relata e la disfagia dovuta inizialmente alla presenza stessa della neoplasia; successivamente, l'approccio terapeutico, sia esso chirurgico o radioterapico, determinante un ridotto apporto nutrizionale per un periodo superiore a 5 giorni.^{23,24} Inoltre i pazienti con neoplasie a livello testa-collo presentano frequentemente come ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo della SDR una storia di abuso di alcool (Tabella 1). Coloro i quali si sottopongono a interventi di chirurgia bariatrica, sia di tipo gastrorestrittivo (bendaggio gastrico regolabile, gastroplastica verticale e la più recente sleeve gastrectomy), malassorbitivo (diversione biliopancreatica nelle sue varianti), o misto (bypass gastrico), sono anch'essi fortemente a rischio non solo nell'immediato periodo post-chirurgico, ma anche negli anni a seguire. A oggi in letteratura sono stati documentati 4 di questi casi. Il primo, descritto nel 1997, interessava un paziente sottoposto a intervento di diversione biliopancreatica.²⁵ Il secondo descriveva un caso di SDR postchirurgica (BMI 17,4 kg/m²) verificatosi dopo la rimozione laparoscopica di un bendaggio gastrico che si era spositionato, avendo determinato una disfagia di lunga durata, a seguito di un apporto di 450 kcal nelle prime 24 ore e 1500 kcal/die nei 2 giorni successivi.²⁶ Il terzo riguardava

un paziente (BMI 37 kg/m²) sottoposto a diversione biliopancreatica, successivamente complicatasi con un'ulcera peptica a livello dell'anastomosi gastroduodenale, con conseguente timore ad alimentarsi per il dolore avvertito durante la deglutizione e che ha presentato la SDR nonostante un apporto calorico di 5 kcal/kg/die, stabilito secondo le linee guida.²⁶ Il quarto caso, descritto nel 2016, si è verificato in una paziente (BMI iniziale 61,6 kg/m²), dopo essersi sottoposta prima a bendaggio gastrico e successivamente a diversione biliopancreatica; la paziente, che riferiva una dieta povera in proteine, si è presentata alla visita di follow-up (BMI 41,5 kg/m²) con diarrea, vomito, disturbi della marcia e oftalmoplegia con diplopia (sindrome di Wernicke). La SDR si è presentata a seguito della rialimentazione, secondo le linee guida, con insufficienza respiratoria acuta dovuta a edema polmonare; gli esami di laboratorio mostravano severa ipokaliemia, ipofosfatemia ed ipomagnesemia.²⁷ Questi casi sono emblematici di come un periodo di malnutrizione prolungato, indipendentemente dal BMI iniziale del soggetto e dell'approccio chirurgico, possa presentare un importante fattore di rischio per l'insorgenza della SDR, condizione che deve essere bene conosciuta in tutti i centri che si interessano di chirurgia, oncologica, bariatrica e generale (Tabella 6²² e Tabella 7²⁸).

La nutrizione perioperatoria

Attualmente le linee guida di area chirurgica, prevedono un normale regime alimentare fino a 1-3 giorni dall'intervento. Solo una piccola percentuale di pa-

Tabella 5. Nutrizione perioperatoria in assenza di malnutrizione.

Chirurgia minore/intermedia, in elezione

Fase Pre-operatoria:

- Dieta normale fino a 6 ore prima dell'intervento chirurgico
- Liquidi fino a 2 ore prima dell'intervento chirurgico
- Valutare opportunità di integrare micronutrienti e di sospendere l'alcool

Fase post-operatoria:

- Dieta normale per os, salvo specifiche restrizioni/controindicazioni personalizzate

Chirurgia maggiore in elezione

Fase pre-operatoria:

- Programma ERAS, carico di carboidrati, immunonutrizione (anche per diabete T2)
- Dieta normale fino a 6 ore prima dell'intervento chirurgico
- Liquidi fino a 2 ore prima dell'intervento chirurgico
- Valutare opportunità di integrare micronutrienti e di sospendere l'alcool
- Valutare opportunità di Immunonutrizione nei 7 giorni precedenti (per neoplasie del tubo digerente)

Fase post-operatoria:

- Dieta normale per os, salvo specifiche restrizioni/controindicazioni personalizzate

zienti da sottoporre a trattamento chirurgico, pertanto si giova di un supporto nutrizionale perioperatorio. Si tratta di pazienti che hanno un elevato rischio di complicanze post-operatorie. Infatti il principale obiettivo del supporto nutrizionale perioperatorio è quello di minimizzare il bilancio proteico negativo, evitando il prolungato digiuno, al fine di mantenere funzione cognitiva, muscolare e immunitaria efficaci nel periodo post-operatorio.²¹ E' importante che dopo l'intervento, per un periodo di 3-5 giorni, l'apporto calorico globale non superi il 50% di quello teorico calcolabile sulla base delle necessità di calorie/kg. E questo per ridurre il rischio di SDR. Peraltro, la NPT (Nutrizione Parenterale Totale) può peggiorare il decorso post-operatorio (per interferenza sul microbiota, con conseguente incremento di citochine pro-infiammatorie e stato ossidativo). Le evidenze in letteratura mostrano che in pazienti malnutriti, che non possono nutrirsi adeguatamente per via orale/enterale, la nutrizione parente-

rale preoperatoria di supporto, per 7-10 giorni, migliora l'outcome. Viceversa, l'uso di NPT in pazienti ben nutriti o mediamente malnutriti, peggiora il decorso post-operatorio (incremento di complicanze e mortalità). Nella fase post-operatoria, i pazienti che non possono adeguatamente nutrirsi per os o con nutrizione enterale (NE), per 7-10 giorni possono giovare della NPT, che resta la prima scelta solo per questi pazienti. Una considerazione importante e su cui esiste giudizio concorde è che in corso di supporto nutrizionale, l'apporto di carboidrati e grassi non deve essere eccessivo. La formula ideale per il calcolo del fabbisogno calorico giornaliero prevede la somministrazione di 25 KCal/Kg di peso ideale. Il limite di 30 kcal può essere raggiunto in quelle situazioni di stress severo. Al fine di prevenire la SDR, infine, è necessario reintegrare correttamente i liquidi, definire il fabbisogno di vitamine, elettroliti e oligoelementi (Tabella 8²¹).

Tabella 6. Nutrizione perioperatoria in pazienti malnutriti.

Chirurgia minore/intermedia/maggiore, in elezione

Fase Pre-operatoria:

- Valutazione nutrizionale e conseguente correzione del deficit in micro/macronutrienti
- Riprogrammare l'intervento in elezione secondo appropriatezza clinica
- Dieta normale fino a 6 ore prima dell'intervento chirurgico
- Liquidi fino a 2 ore prima dell'intervento chirurgico
- Carico di carboidrati se programma ERAS, ed immunonutrizione da 5-7 giorni (chirurgia maggiore)

Fase post-operatoria:

- Dieta normale per os, salvo restrizioni/controindicazioni personalizzate
- Eventuale supporto enterale +/- accessi artificiali, di micro/macronutrienti per 5-7 giorni

Chirurgia maggiore in elezione in pazienti con insufficienza intestinale

Fase pre-operatoria:

- NPT (PIC o CVC) con integrazione energetico/proteica/macro/micronutrienti
- Programma ERAS (carico di carboidrati), immunonutrizione (anche per diabete T2)
- Immunonutrizione parenterale nei 7 giorni precedenti (specie per neoplasie del tubo digerente)

Fase post-operatoria:

- Adeguato supporto nutrizionale con NPT, immunonutrizione
- Escludere/trattare sepsi occulte o manifeste

Tabella 7. Situazioni in cui è indicato il supporto nutrizionale perioperatorio.

Enterale

Grave disfagia, patologie neurologiche o neuromuscolari (SLA, Miastenia, S. di Guillam-Barrè, Sclerosi Multipla in fase avanzata), Ustioni, Traumi maggiori, Pancreatite acuta lieve

Parenterale

Peritonite, Occlusione intestinale, Ischemia intestinale, Ileo paralitico, Fistola enterocutanea con efflusso > 400 ml/die, vomito incoercibile, diarrea profusa, sindrome dell'intestino corto

Il ruolo dell'internista nella gestione nutrizionale post-operatoria

L'aspetto nutrizionale dei pazienti è parte di una visione strategica più ampia del percorso di salute all'interno di ogni attività assistenziale quale componente fondamentale, tra l'altro, della qualità delle prestazioni effettuate. La valutazione e la gestione del rischio nutrizionale perioperatorio rivestono importanza clinica fondamentale: uno stato di rischio di malnutrizione proteico-calorica oppure una condizione di franca malnutrizione si riscontrano ancora frequentemente sia tra i pazienti internistici sia tra quelli chirurgici e queste situazioni, pur essendo causa di gravi complicanze, sono spesso sottovalutate in ogni ambito assistenziale. Del resto in particolare in ambienti chirurgici, anche il successo della riabilitazione rapida ("fast-track surgery") in termini di riduzione della durata del ricovero post-operatorio si basa essenzialmente su necessarie misure perioperatorie. L'insorgenza di uno stato di malnutrizione o il peggioramento dello stato nutrizionale nel corso del ricovero comportano infatti, una serie di complicanze, tra cui la riduzione delle capacità di difesa dell'organismo sia di tipo aspecifico (barriere anatomiche, risposte infiammatorie, capacità di fagocitosi) sia di tipo immunitario specifico (immunità umorale e cellulare), che inevitabilmente provocano allungamento dei tempi di degenza, incremento dei costi e della mortalità. Proprio in tale ottica l'internista appare oggi essere la figura professionale che in maniera ottimale può gestire la presa in carico globale perioperatoria dei pazienti da sottoporre a intervento chirurgico. La riduzione della mortalità e della morbilità postoperatorie, in tutti i gruppi di età, è legata ai progressi delle tecniche chirurgiche e anestesologiche ma anche a un miglioramento della presa in carico perioperatoria del paziente in chiave squisitamente internistica. Stratificazione del rischio preoperatorio significa anzitutto attenta valutazione clinica globale e quindi *anamnesi* la più completa possibile, con particolare attenzione alla terapia farmacologica e a eventuali necessità di sue modifiche in fase preoperatoria. L'*esame obiettivo* dovrà mirare, tra l'altro, a individuare condizioni in grado di incrementare il rischio postoperatorio. Potranno così precocemente essere selezionati quei pazienti che abbisognano di stretto monitoraggio pre- e post-operatorio in modo da poter adottare con rapidità i provvedimenti più adeguati atti a migliorare l'esito chirurgico. Occorre in particolare prestare attenzione a quelle condizioni internistiche spesso sottovalutate quali lo stato di malnutrizione proteico-calorica, le condizioni a rischio di complicanze metaboliche, di

squilibrio idroelettrolitico, di anemizzazione, tutte situazioni associate a incremento della durata della degenza, dei tempi di recupero e della mortalità. Si comprende, pertanto, quanto possa essere importante sopperire in tempi rapidi alle richieste di substrati energetici e/o di altri principi nutritivi da parte di pazienti malnutriti candidati a interventi di chirurgia maggiore ricorrendo anche alla Nutrizione Artificiale, ma avendo cura di evitare la possibile insorgenza di SDR. Studi di fisiopatologia della risposta al trauma chirurgico hanno documentato che esistono alcuni aspetti clinici relativi allo stato nutrizionale del paziente chirurgico che condizionano in modo ri-

Tabella 8. Fabbisogno giornaliero di vitamine ed oligoelementi (da ESPEN 2009²¹).

Vitamine	Fabbisogno
Tiamina (B 1)	6 mg
Riboflavina (B 2)	3,6 mg
Niacina (B 3)	40 mg
Acido folico	600 µg
Acido pantotenico	15 mg
Piridossina (B 6)	6 mg
Cianocobalamina (B 12)	5 µg
Biotina	60 µg
Acido ascorbico (C)	200 mg
Vitamina A	3300 UI
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K	150 µg

Fabbisogno giornaliero per oligoelementi negli adulti quando dati per via parenterale

Oligoelemento	Assunzione standard
Cromo	10-15 µg
Rame	0,3-0,5 mg
Ferro	1-1,2 mg
Manganese	0,2-0,3 mg
Selenio	20-60 µg
Zinco	2,5-5 mg
Molibdeno	20 µg
Iodio	100 µg
Fluoro	1 mg

levante l'evoluzione del decorso post-operatorio: i) lo stato di nutrizione e le riserve energetiche preesistenti; ii) la capacità di mobilitare tali riserve in risposta al trauma chirurgico e alle eventuali complicanze; iii) la possibilità di somministrare e consentire al paziente di utilizzare principi nutritivi essenziali mediante adeguate tecniche di terapia nutrizionale tra cui la nutrizione artificiale.

La gestione del rischio nutrizionale rappresenta, ancora oggi, un importante aspetto sottovalutato nella gestione complessiva sia del paziente internistico sia del paziente chirurgico: uno stato nutrizionale compromesso espone il paziente a una serie di complicanze che possono seriamente compromettere gli esiti clinici e in particolare dell'intervento chirurgico.

La valutazione internistica pre- e post operatoria risulta, pertanto, di valenza particolarmente significativa per prevenire o correggere eventuali compromissioni dello stato nutrizionale oggi così frequenti nei nostri pazienti complessi, di età avanzata e prони alla criticità: trattasi di un approccio multimodale e multidisciplinare che non può non vedere l'internista quale protagonista.

Considerazioni conclusive

Per quanto si presenti sempre meno frequentemente nell'attuale pratica clinica, la SDR va riconosciuta e trattata quanto più precocemente possibile, per la sua potenziale gravità e perché può condizionare morbilità e mortalità di patologie acute e croniche, nonché il decorso post-operatorio, peggiorandone l'outcome. La SDR può condizionare negativamente la qualità di vita del malato, complicare e protrarre il ricovero ospedaliero, causando di conseguenza un aumentato fabbisogno di risorse impiegate e incrementando i costi sanitari.

La presenza di un Team Nutrizionale Multidisciplinare permette di attuare un approccio più efficace alla SDR e allo stato nutrizionale del paziente. Negli ospedali in cui manca il Team Nutrizionale sarebbe necessario costruire percorsi clinico assistenziali che permettano un approccio unitario, multidisciplinare e completo al problema nutrizionale, diffuso e spesso misconosciuto e per questo responsabile di peggiore outcome e aumento dei costi di degenza.

La formazione in nutrizione clinica quindi, sembra una necessità inderogabile, specie per la figura dell'internista, medico della complessità, potenziale catalizzatore delle attività cliniche ospedaliere e di coordinamento della gestione dei pazienti polipatologici e criticamente acuti, fra i quali quelli in fase peri-operatoria e con fattori di rischio per SDR.

Bibliografia

1. Crook MA, et al. The importance of the Refeeding Syndrome. *Nutrition* 17:632-737,2001.
2. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96.
3. Klein S. A primer of nutritional support for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1677-87.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032
5. Dewar H, Horvath R. Refeeding syndrome. In: Todorovic VE, Micklewright A, eds. A pocket guide to clinical nutrition. 2nd ed. British Dietetic Association, 2001.
6. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP and Lobo DN. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:687-94.
7. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90-7.
8. Perrault MM, Ostrop NJ, Tierney MG. Efficacy and safety of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:683-8.
9. Mehanna HM, Moledina J and Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008;336:1495-8.
10. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977;137:203-20.
11. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and Monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *GMS Ger Med Sci* 2009;7: Doc 17.
12. Wacker WEC, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 1968;278:658-63.
13. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795-806.
14. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG: Wernicke's encephalopathy. *NEJM* 1985;312:1035-9.
15. Veverbrants E, Arky RA. Effects of fasting and refeeding: I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:55-62.
16. Stanga Z. et al. Nutrition in clinical practice - the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur.J. Clin. Nutr.* 62:687-694,2008.
17. Owers EL, Reeves AI, Ko SY, Ellis AK, Huxtable SL, Noble SA, Porteous HE, Newman EJ, Josephson CA, Roth RA, Byrne CE and Palmer MA. Rates of adult acute inpatients documented as at risk of refeeding syndrome by dietitians. *Clin Nutr.* 2015 Feb;34:134-9.
18. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalised patients. *Mineral & Electrolyte Metabolism* 1990;16:365-8.

19. Marik PE, Bedigan MK. Refeeding hypophosphataemia in an intensive care unit: a prospective study. *Arch Surg* 1996;131:1043-7.
20. Khan LUR, et al. Refeeding Syndrome: a literature review. *Gastroenterology research and practice*. Vol. 2011.article ID410971.
21. Braga M, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 378-386.
22. BAPEN. Perioperative Nutrition. November 2012.
23. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome--awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009;1:4.
24. Ahmed S, Travis J, Mehanna H. Re-feeding syndrome in head and neck-prevention and management. *Oral Oncol* 2011;47:792-6.
25. Baltasar A, del Rio J, Escrivá C, Arlandis F, Martínez R, Serra C. Preliminary results of the duodenal switch. *Obes Surg* 1997;7:500-4.
26. Silk Z, Jones L, Heath D: Refeeding syndrome: an important complication . after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:e21-3.
27. Chiappetta S, Stein J. Refeeding Syndrome: An Important Complication Following Obesity Surgery. *Obes Facts* 2016;9:12-6.
28. Salvino RM, et al. perioperative nutrition: who and how. *Cleveland Clinic J. of Medicine*. Vol. 71. N.4. April 2004.

Non-commercial use only

Terapia infusione pre-intra-post-operatoria: solamente un problema dell'anestesista?

Francesco Sgambato,¹ Giuliano Pinna,² Sergio Prozzo,¹ Ester Sgambato³

¹Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ²FADOI Piemonte, Ospedale Cottolengo, Torino; ³Ospedale S. Eugenio, Roma, Italia

Introduzione

La gestione della terapia infusione peri-operatoria rimane ancora un argomento dibattuto e vi è un'ampia variabilità nella pratica individuale, anche all'interno dello stesso ospedale o dello stesso reparto.

La morbilità peri-operatoria è spesso legata proprio ai liquidi infusi per via endovenosa, i quali incidono in virtù della loro scarsa adeguatezza, potendo risultare dannosi sia perché somministrati in quantità insufficienti che in quantità eccessive e quest'ultima evenienza è quella più comune.¹⁻⁷

La somministrazione di liquidi è, quasi sempre, la prima linea di sostegno emodinamico in risposta alla diminuzione del volume circolante efficace che spesso accompagna l'induzione dell'anestesia e il trauma chirurgico,⁸ sempre che il cuore risponda al precarico.

Infatti, queste modificazioni sono profondamente influenzate dallo stato vascolare centrale e periferico,⁹ che può condizionare l'efficacia della terapia. La stessa somministrazione delle stesse quantità di liquidi può provocare effetti profondamente diversi e, certe volte addirittura variazioni opposte dello stato cardiovascolare, per cui vanno meditate bene le infusioni di liquidi o l'uso di vasopressori senza prima conoscere la riserva cardiovascolare del paziente.

L'ottimizzazione emodinamica richiede, in linea di massima, 4 diverse terapie specifiche:

1. la somministrazione di liquidi;
2. l'ossigeno-terapia;
3. i farmaci vasopressori e vasodilatatori per regolare la pressione arteriosa;
4. i farmaci inotropi, se la gittata cardiaca rimane insufficiente, nonostante l'ottimizzazione dei volumi.

La valutazione peri ed intra-operatoria delle variazioni del volume di sangue non è sempre facile e richiede l'analisi di diversi eventi clinici e fisiologici che accompagnano la chirurgia maggiore.

I dispositivi standard di monitoraggio emodinamico non riescono a rilevare un'ipovolemia occulta,¹⁰ che si verifica frequentemente durante la chirurgia e contribuisce ad una perfusione tissutale inadeguata e allo sviluppo di complicanze post-operatorie.

Pazienti gravemente compromessi possono essere identificati dalla presenza di ipotensione; tuttavia, non tutti i pazienti in stato di shock sono ipotesi all'inizio, e se si aspetta solo l'ipotensione per diagnosticare lo shock, può essersi già verificata una ipoperfusione tissutale.¹¹

Nello stesso tempo, l'ipotensione non può essere considerata come un trigger automatico per la somministrazione di liquidi, perché non tutti gli eventi ipotensivi sono dovuti all'ipovolemia.

Anche la tachicardia viene considerata un classico segno di ipovolemia, ma una valutazione del volume intravascolare basata sulla frequenza cardiaca manca di sensibilità e specificità,¹² a maggior ragione nei pazienti anziani che, frequentemente, fanno uso dei betabloccanti.

Per i pazienti chirurgici, diversi fattori predispongono alla ipovolemia, ed in particolare:

- il digiuno pre-operatorio;
- le preparazioni ipertoniche intestinali;
- gli anestetici;
- un deficit intravascolare funzionale da anestesia;
- la ventilazione a pressione positiva.

Questi sono tutti fattori che possono contribuire a ridurre il volume efficace.⁴

D'altra parte, anche grandi quantità di liquidi somministrati in eccesso per via endovenosa possono causare complicazioni; infatti, la somministrazione troppo disinvolta di liquidi può compromettere le funzioni polmonari, cardiache, gastrointestinali, e renali, contribuendo alle complicazioni post-operatorie e ad un recupero più lento.^{3,13-17}

Si può sbagliare, quindi, sia idratando poco che idratando troppo: "overhydration is bad, underhydration is bad".

Ci si sente, come "tra color che son sospesi"

Corrispondente: Francesco Sgambato, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento, Italia. E-mail: sgambatof@gmail.com

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

©Copyright F. Sgambato et al., 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):107-119

(Dante, Inferno Cant II, 52): infatti, nei pazienti chirurgici ad alto rischio, è proprio il sovraccarico di liquidi nel periodo peri-operatorio, che si associa a complicanze potenzialmente letali, tra cui l'edema polmonare e la morte.^{18,19}

È interessante notare che l'applicazione di specifici protocolli automatizzati (GDT-goal directed therapy) è stata spesso associata ad un'augmentata somministrazione di liquidi, in particolare colloidali.

Un sondaggio condotto da Cannesson *et al.* ha confrontato le pratiche terapeutiche infusionali di membri dell'American Society of Anesthesiologists (ASA) e della European Society of Anesthesiology (ESA)²⁰ e si è visto che la terapia infusionale standardizzata è scarsamente praticata negli Stati Uniti con meno del 6% degli intervistati ASA che hanno un protocollo scritto, mentre i membri dell'ESA avevano cinque volte più probabilità di averne uno.

La complessità e la variabilità individuale della fisiologia umana, le malattie pre-chirurgiche, e l'impatto di diverse procedure chirurgiche rende difficile capire perché una formula generale, per una terapia infusionale che abbracci tutto e tutti, è improbabile che fornisca benefici.

Raccomandazioni

Allo stato dei fatti attuali, sono ancora validi i principi fissati da Vincent *et al.*²¹ tra cui rimarchiamo i seguenti:

- “Non vi sono valori emodinamici e obiettivi ottimali che siano applicabili a tutti i pazienti”
- “Obiettivi ed allarmi devono essere individualizzati e rivalutati regolarmente”
- “Qualsiasi variabile, da sola, fornisce solo un pezzo di un grande puzzle”
- “Sono preferibili continue misurazioni delle variabili emodinamiche”
- “Esistono pochi dati che supportino l'uso diffuso di un regime fisso dei fluidi peri-operatori”

Quello che conta è

- riuscire ad identificare in anticipo l'insorgenza di uno stato di ipovolemia e di ipoperfusione tissutale
- trovare il migliore volume vascolare, né in eccesso né in deficit.

Per identificare la necessità di un supporto emodinamico entrano in gioco vari fattori

- l'esperienza clinica
- l'aspetto generale del paziente
- il turgore delle giugulari
- i polsi periferici
- la temperatura della pelle
- la pressione arteriosa media

- lo stato di riempimento della cava inferiore
- la saturazione arteriosa di ossigeno
- la saturazione venosa dell'ossigeno centrale o mista
- il lattato sierico
- la pressione venosa centrale (CVP).^{20,22}

Data l'assenza di un protocollo internazionale accettato per la terapia infusionale, bisogna avere un piano peri-operatorio “individualizzato”, che tenga conto di:

- stato del paziente (salute, età, fisiologia, co-morbilità)
- rischio chirurgico (procedura, durata, invasività prevista)
- stato febbrile
- importanza dell'esame obiettivo classico con particolare attenzione a:
 - performance cardiaca,
 - performance respiratoria,
 - valutazione delle basi polmonari
- edemi periferici (in primis, arti inferiori e regioni lombo-sacrali)
- ausilio dell'ecografia nell'esame obiettivo strumentale [a livello cardiaco, nella valutazione delle basi polmonari (polmone umido e polmone asciutto) e nella valutazione dello stato della cava inferiore)].

Nel corso del trattamento è buona norma tener conto dei seguenti parametri, che devono essere monitorati strettamente:

- lo stato di coscienza (se il paziente non è in anestesia generale)
- le condizioni emodinamiche
- la pressione arteriosa continua
- la reattività del volume
- lo stato di riempimento della cava
- la pressione venosa centrale (in casi particolari)
- la pressione arteriosa polmonare (in casi particolari)
- la frequenza cardiaca (tachicardico, bradicardico o anche aritmico?)
- la frequenza respiratoria spontanea
- la ventilazione (iperventila o ipoventila?)
- lo stato della perfusione
- lo stato della ossigenazione (PaO₂)
- la saturazione di ossigeno (SpO₂)
- l'ossigenazione venosa centrale o mista
- la gestione dell'equilibrio acido-base
- il deficit delle basi
- acidosi o alcalosi?
- acidemia o alcalemia?
- i lattati
- lo stato della tonicità
- gli elettroliti
- la diuresi (monitoraggio severo)
- il “bilancio” dei liquidi (calcolo accurato delle entrate e delle uscite, e, se possibile, del peso corporeo quotidiano).

Si intuisce, quindi, quanto sia indispensabile avere

una panoramica completa delle “ENTRATE” e delle “USCITE” e quanto sia utile avere dei punti di riferimento chiari, semplici, per non navigare senza bussola in un mare aperto. La parola magica è “IL BILANCIO”, prima e dopo le procedure messe in atto.

Le armi correttive a nostra disposizione

I deficit perioperatori e le perdite insensibili sono spesso sopravvalutati.

Quasi 40 anni fa, le misure dirette del tasso di evaporazione basale della pelle, delle vie aeree e delle anse intestinali hanno dimostrato che la perdita di liquidi è variabile da 0,5 a 1,0 ml/kg/h durante la chirurgia addominale maggiore.²³

Nonostante questo fatto, molti libri di testo in corso e le linee guida per la gestione dei fluidi perioperatori, in chirurgia addominale maggiore, suggeriscono grandi quantità di cristalloidi (da 5 a 7 ml/kg/h) per la gestione intraoperatoria dei volumi circolanti.⁴

La maggior parte dei pazienti presenta un minor deficit funzionale intra-vascolare prima dell'intervento chirurgico (da 200 a 600 ml), il che ha uno scarso significato dal punto di vista clinico.⁵ Questo potrebbe spiegare perché boli di fluidi profilattici non hanno effetti importanti sulla incidenza o la gravità della ipotensione correlata alla anestesia.²⁴

La ricerca ha dimostrato che il digiuno da cibo solido per 6 ore e quello dei fluidi per 2 ore prima dell'intervento chirurgico è sicuro, nonché può migliorare il rendimento rispetto ai periodi di digiuno più lungo.²⁵ Inoltre, la preparazione intestinale meccanica attuata prima della chirurgia addominale è stata fortemente contestata.

In effetti, le linee guida attuali ERAS scoraggiano la preparazione intestinale di routine per la chirurgia del colon.²⁵

Gli studi di pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore propendono per il favorire un regime più restrittivo dei fluidi,^{14,26} in particolare nelle procedure chirurgiche lunghe (>6 ore), dove il sovraccarico di fluidi fa aumentare significativamente l'edema interstiziale.²⁷

In effetti, esistono picchi di aumentata permeabilità microvascolare dalle 3 alle 4 h dopo la lesione chirurgica,²⁸ in particolare nelle procedure più lunghe dove si verificano, con maggiore frequenza, perdite capillari ed una maggiore formazione di edema, anche se “la nostra comprensione degli spostamenti dei fluidi è cambiata e la teoria del cosiddetto ‘terzo spazio’ è stata in gran parte abbandonata”.

Si raccomanda, quindi, che i fluidi di mantenimento vengano somministrati ad una velocità di 1 a 2 ml/kg/h per i pazienti sottoposti a procedure di più lunga durata e ampiezza.

I Pazienti sottoposti a procedure ambulatoriali pos-

sono beneficiare di maggiori tassi di fluidi di mantenimento.

Alle quantità calcolate di soluzione da infondere, devono essere aggiunte le quote equivalenti alle perdite insensibili e renali, che continuano anche in corso di trattamento, e bisogna tener conto anche delle perdite dovute al trauma chirurgico.

La scelta dei liquidi da somministrare e della via di somministrazione dipende dalle condizioni cliniche del paziente.

Nella terapia infusione i Medici hanno a disposizione tre categorie di liquidi:

- Cristalloidi: Salina “fisiologica”, Ringer, Hartmann e similari, che contengono il Sodio quale componente maggiore, attiva dal punto di vista osmotico.
- Colloidi: Sostanze come l'albumina, le gelatine e l'HES, disciolte in una Soluzione salina normale. Esse hanno un grande peso molecolare e non attraversano la parete dei vasi capillari, ove rimangono generando una azione osmotica, che attrae acqua dai tessuti circostanti.
- Sangue.

Nella pratica clinica bisogna conoscere bene i pregi ed i difetti di ognuno di questi, perché nessuno ha le caratteristiche ideali capaci di soddisfare tutte le esigenze di volta in volta necessarie.

Infatti, nonostante tutti gli sforzi tesi a trovare il liquido ideale o la giusta combinazione delle sostanze necessarie, all'interno della stessa soluzione da infondere, al momento ancora non ci si è riusciti.

Ognuno ha dei difetti e delle controindicazioni che devono essere ben conosciute prima del loro impiego, nei diversi tipi di Pazienti.

Lo stato di ipovolemia, che è il parametro da tenere maggiormente sotto controllo, può variare da soggetto a soggetto, ma non sempre è dovuto ad una carenza di liquidi, potendo essere legato anche a:

- funzione del ventricolo sinistro (gittata cardiaca?)
- funzione del ventricolo destro (ritorno venoso?)
- stato di vasodilatazione (integrità vascolare endoteliale?)
- tipo e livello dell'anestesia
- distribuzione dei liquidi corporei in altri distretti
- etc.

La terapia differisce in base al tipo di ipovolemia, che può essere isotonica, ipotonica e ipertonica, ma anche acidemica o alcalémica

Nella ipovolemia isotonica (perdita di liquidi e soluti in maniera bilanciata) il recupero del deficit del volume circolante dovrà prevedere la somministrazione di soluzioni isotoniche.

Nella ipovolemia ipotonica (perdita di liquidi in maniera inferiore in proporzione alle perdite di soluti) si dovranno somministrare soluzioni ipertoniche.

Nelle ipovolemie ipertoniche (perdite di liquidi in maniera superiore in proporzione alle perdite dei soluti) si devono infondere soluzioni ipotoniche.

Il paziente ipovolemico ipertonico presenta una contrazione del volume extracellulare e gli obiettivi della terapia sono la correzione del deficit di acqua, il ripristino del volume extracellulare e la riduzione della sodiemia. La contrazione del volume extracellulare (ipovolemia), in prima istanza, è più pericolosa della sua ipertonicità, per cui bisogna privilegiare, in primis, la correzione della volemia, motivo per il quale deve essere utilizzata la soluzione salina 0,9% / EV che, nonostante le caratteristiche di ipertonicità del paziente in questione, risulterà sempre “ipotonica” rispetto al plasma del ricevente.

Una volta ripristinato il volume, con innalzamento della pressione arteriosa e ripresa della diuresi, andrà corretta l’iperosmolalità proseguendo l’idratazione con soluzioni ipotoniche (glucosata 5% o salina allo 0,45%).^{29,30}

Oltre alla indispensabile attenzione verso la tonicità, non bisogna mai trascurare lo stato acido-base.

Il paziente è acidemico o alcalemico?

Se la causa della ipovolemia è stata scatenata dal

vomito (o dalla diarrea o da eccessive perdite attraverso i tubi di drenaggio) diviene indispensabile chiedersi se queste fuoriuscite di liquidi erano ricche di sostanze acide o di sostanze basiche, ovverosia, per semplificare, se con il vomito si sono persi, oltre ai liquidi, anche maggiori quantità di acidi (acido cloridrico, come nel vomito gastrico) oppure di basi (bicarbonati, come nel vomito biliare?).

Questo dato è molto importante perché cambia in modo sostanziale l’approccio terapeutico infusionale.

In caso di perdite acide (es., vomito gastrico) il paziente perde idrogeno e cloro (HCl) e diventa “alcalemico” per aumento dei bicarbonati che vanno a compensare la carenza di cloro nella colonna di destra dello ionogramma di Gamble (Figura 1).

In questi casi la scelta della somministrazione infusionale di soluzione salina allo 0.9% (cosiddetta “fisiologica”) è quella più razionale ed ottimale, in quanto vengono somministrati gli ioni di cloro mancanti, reintegrando le sue perdite.

I cloro-ioni infusi vanno a “scalzare” gli ioni di bicarbonato in eccesso e ripristinano l’equilibrio acido-base. Contemporaneamente le presenze del sodio e dell’acqua ricompensano le perdite liquide e ripristinano la eu-volemia, l’equilibrio idro-elettrolitico e quello osmolare.

Se il paziente, invece, ha presentato un vomito di liquido biliare, notoriamente ricco di sostanze alcaline, egli ha perso acqua e bicarbonati, avviandosi verso

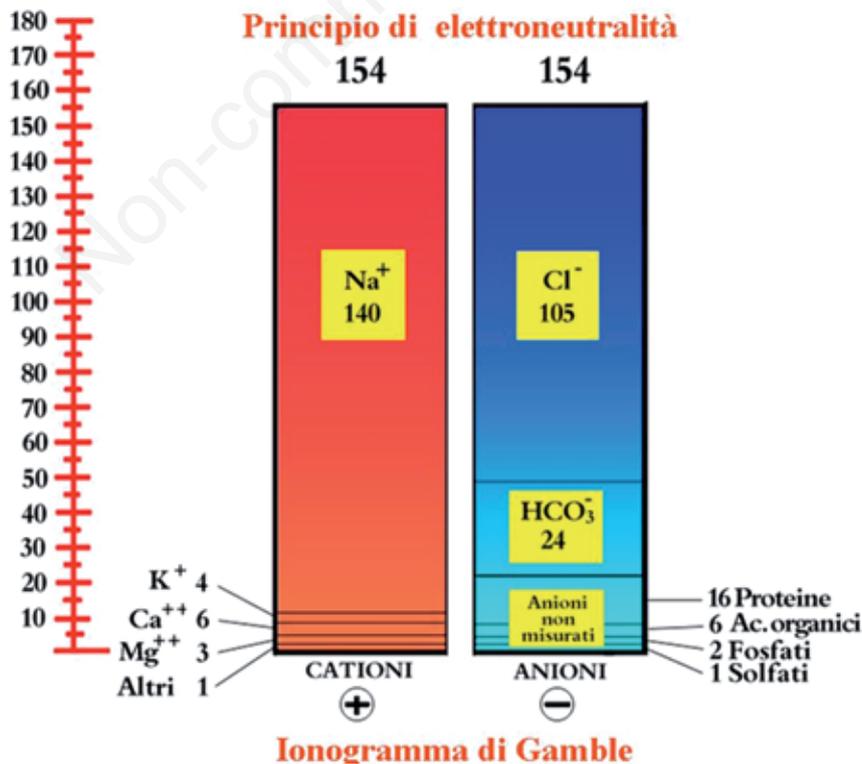


Figura 1. Le due “torri gemelle” dello ionogramma di Gamble.

una condizione di “acidosi metabolica” che, se il vomito è molto abbondante, crea anche una condizione di “acidemia”.

In questi casi la somministrazione di soluzione salina (cloruro di sodio allo 0,9%) non è indicata ed, anzi, è deleteria, perché essa, di per sé, è tendenzialmente acidificante. L’infusione di cloro, infatti, va ad occupare altro spazio nella colonnina corrispondente agli anioni (v. Gamble) e questo fatto fa diminuire lo spazio disponibile per il bicarbonato, che tenderà a diminuire peggiorando la condizione di acidosi.

In queste condizioni, se c’è una acidemia pericolosa, bisogna correggere innanzitutto tale acidemia, utilizzando una soluzione alcalinizzante di bicarbonato di sodio (e non cloruro di sodio) oppure una soluzione di Ringer acetato (o lattato) con le limitazioni espresse, nella sezione *Approfondimento*, nei successivi capitoli relativi a tali tipi di Soluzioni.

Una volta ripristinata la condizione di tranquillità dal punto di vista acido-base si riprenderà con la soluzione salina normale.

Valutazione per la terapia infusione

La risposta della gittata cardiaca (CO - cardiac output) alla somministrazione di liquidi dipende dallo stato del precarico e della contrattilità del cuore.^{31,32}

Una recente meta-analisi di studi clinici precedenti (OPTIMISE) ha dimostrato che, utilizzando come obiettivi la gittata cardiaca per guidare la somministrazione intraoperatoria di liquidi, si riducono le complicazioni post-operatorie e la degenza ospedaliera.³³

L’uso di un ‘test’ che utilizza una piccola quantità di liquido (bolo) per valutare la capacità di risposta del volume può ridurre il rischio deleterio di una strategia infusione troppo liberale e le possibili conseguenze di un sovraccarico di liquidi.³⁴

La tecnica della prova dei liquidi (in bolo) è un test del sistema cardiovascolare e consente ai medici di valutare se un paziente ha abbastanza riserva di precarico per aumentare il volume di eiezione con ulteriori liquidi, ripetendo la prova finché c’è una risposta positiva.

Se il paziente sembra responder, la terapia in bolo deve essere considerata e guidata da un continuo giudizio sulla risposta ai liquidi, monitorando le successive variazioni di gittata sistolica, gittata cardiaca, indici dinamici³⁵ e ossigenazione.

Questo approccio controllato è la pietra angolare della maggior parte dei protocolli di terapia goal-directed³⁶ e, se l’aumento della gittata sistolica del paziente non avviene, è probabile che un’ulteriore somministrazione di liquidi sia dannosa e non più favorevole.³⁷

Si consiglia, quindi, una terapia a piccoli boli e non un’infusione continua quando l’obiettivo è quello di migliorare la pressione, la perfusione, e l’ossigenazione.

Conclusioni

L’infusione di fluidi per via endovenosa, nel contesto peri-operatorio, risponde ad alcune classiche esigenze:

- 1) Mantenere una volemia “efficace” salvaguardando lo spazio extra-cellulare
- 2) Prevenire una caduta della pressione arteriosa
- 3) Prevenire il basso tono venoso dovuto alla anestesia
- 4) Tenere stabili gli spazi intracellulari
- 5) Tenere in equilibrio l’acqua e gli elettroliti circolanti
- 6) Rimpiazzare le eventuali perdite idriche
- 7) Evitare l’oliguria
- 8) Salvaguardare le variazioni metaboliche

Nonostante il trattamento infusione peri-operatorio sia un argomento molto dibattuto, i dati suggeriscono che una terapia infusione con l’obiettivo di ottimizzare l’emodinamica possa ridurre le complicanze postchirurgiche maggiori.

Specifici obiettivi emodinamici includono il mantenimento di un adeguato volume circolante, della pressione di perfusione, e dell’apporto di ossigeno. La mancanza di criteri standard per la terapia infusione peri-operatoria si traduce in una significativa variabilità clinica relativa alla sua somministrazione.

In sintesi, i liquidi devono essere trattati come qualsiasi altra terapia farmacologica endovenosa e, quindi, un attento esame dei suoi tempi e della dose è obbligatoria. Un piano di terapia infusione peri-operatoria dovrebbe essere sviluppato, facilmente comprensibile e usato da parte di tutti anestesisti ed internisti all’interno di un gruppo o di un sistema sanitario. Determinare sia la necessità di un’umentata perfusione e la reattività di liquidi è fondamentale quando si prendono decisioni terapeutiche sull’infusione di liquidi per evitare somministrazioni ingiustificate.

Le soluzioni cristalloidi equilibrate dovrebbero essere date per breve durata in pazienti chirurgici a basso rischio.

Procedure di maggiore complessità sono meglio gestite con una combinazione “equilibrata, ragionata ed individualizzata” di cristalloidi e colloidi, tenendo conto in primis della volemia, poi del tipo di tonicità del ricevente (ipotonico, normotonico o ipertonico), dello stato acido-base (acidemico o alcalemico) e dello stato idro-elettrolitico (iposodiemia o ipersodiemia, ipopotassiemia o iperpotassiemia, ipocalcemia o ipercalcemia, etc...).

Approfondimento

La terapia infusione di liquidi e di elettroliti per via endovenosa rappresenta uno dei più comuni interventi in Medicina ed è utilizzata ogni giorno in tutto il mondo sanitario.

Ciononostante, lo studio per l’impiego di queste sostanze non viene adeguatamente discusso e le cono-

scenze, circa il loro razionale utilizzo in ambito clinico, vengono affidate solo alle prime esperienze estemporanee negli anni di frequenza nelle corsie universitarie e/o ospedaliere.³⁸

In particolare, non viene effettuato un approccio sistematico a questi argomenti che trovano spazio solo marginalmente nei vari congressi, ove si registra uno scarso interesse a trattare argomenti riferiti agli equilibri idro-elettrolitico, acido-basico e osmolare, che, di conseguenza, vengono definiti giustamente “temi orfani”.

Eppure l’acqua, il sodio, il potassio, gli idrogenioni, i bicarbonati e gli altri elettroliti sono “essenziali per il mantenimento della vita”, in particolare nelle patologie acute e nei pazienti critici, a maggior ragione nei periodi peri-operatori (prima, durante e dopo).

Non meraviglia, quindi, che intorno a questi argomenti circoli un alone di mistero e, diciamo francamente, anche una buona quota di “vera e propria negligenza culturale”.³⁹⁻⁵¹

È nostra esperienza collaudata, infatti, che un uditorio di cento giovani neo-laureati reagisca sconcertato rispetto alle seguenti domande, fatte con un po’ di malizia, ma sempre con l’intento costruttivo didattico:

- “Perché la soluzione salina, cosiddetta ‘fisiologica’ è fatta allo 0,9%?”
- “Tale soluzione salina è realmente ‘fisiologica’ dal punto di vista idro-elettrolitico, acido-base ed osmolare?”
- “Che cosa succede quando infondiamo un litro di soluzione salina?”
- “Che cosa succede quando infondiamo un litro di soluzione glucosata?”
- “Quali differenti effetti sulla volemia derivano dal diverso utilizzo di una soluzione salina o di una glucosata o di una soluzione con colloidii?”
- Il “vuoto di memoria” diventa ancora più evidente se si scende in maggiori particolari:
- “La soluzione di Ringer e la soluzione di Hartmann sono la stessa cosa?”
- “Qual è la composizione della Soluzione di Ringer?”
- “Qual è la differenza tra Ringer lattato e Ringer acetato?”
- “Qual è la composizione della soluzione di Darrow?”
- “Quali sono i differenti effetti di una soluzione con colloidii o di una soluzione salina?”

Le domande in questo settore potrebbero continuare quasi all’infinito e di sicuro meriterebbero risposte chiare e definitive, considerato che riguardano gli interventi più comuni nella pratica clinica giornaliera, sia ospedaliera che universitaria.

Eppure su questi materiali di lavoro, veri e propri “strumenti del mestiere”, cosiddetti “fondamentali” per l’impostazione di una terapia utilizzata quotidianamente nelle nostre corsie, non si parla quasi mai nei Congressi Nazionali e nemmeno in quelli Regionali o Provinciali (tranne, da alcuni anni, nei Congressi FADOI e SIMI).

Di conseguenza il loro utilizzo probabilmente avviene senza una chiara conoscenza del razionale che li sottende e si procede “a tentoni”, senza valutare anche gli effetti collaterali che ogni terapia infusionale può comportare.

Un interessante lavoro di molti anni fa titolava: “Non si può essere ‘casuali’ neppure con la fisiologica ‘normale’ 0,9%”.⁵²

Per tali motivi è opportuno insistere sul concetto di privilegiare proprio gli argomenti orfani (trascurati da tutti ed anche dalle aziende farmaceutiche) con l’obiettivo dichiarato di mirare alla diffusione culturale almeno di quelli che sono “i fondamentali”, lasciando ad altri, più esperti, l’onere di trattare gli argomenti di più alto spessore.⁵³

Allora, approfittiamo di questa occasione per cominciare a rispondere almeno alle prime cinque domande più banali, perché è indiscutibile che, se non si conoscono bene questi concetti basilari, non si può praticare una terapia infusionale con razionalità, a maggior ragione nel contesto peri-operatorio.

Perché la soluzione salina, cosiddetta ‘fisiologica’ è fatta allo 0,9%?

Tutto parte dal “principio di elettroneutralità (che è indiscutibilmente uno dei “fondamentali” della Fisiologia), espresso chiaramente dalla immagine correlata delle cosiddette “torri gemelle” dello ionogramma di Gamble del 1938 (altro cruciale “fondamentale”)⁵⁴⁻⁵⁶ (Figura 1).

La normale composizione del liquido extracellulare plasmatico prevede che la somma dei cationi ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} + \text{Altri}^+$) corrisponda a 154 mEq per ogni Litro di plasma e la somma degli anioni raggiunga lo stesso valore totale di 154 ($\text{Cloro}^- + \text{Bicarbonati}^- + \text{Proteine}^- + \text{Fosfati}^- + \text{Solfati}^- + \text{Acidi Organici}$).

La classica soluzione fisiologica allo 0,9% (grammi per 100 millilitri), utilizzata comunemente nella pratica clinica, contiene 9 grammi di cloruro di sodio per ogni litro, perché solo con queste quantità in grammi si hanno 154 mEq di Na^+ e 154 mEq di Cl^- per ogni litro, allo scopo di rispettare la fisiologia umana, almeno nel principio di elettroneutralità ionica.

Tale Soluzione viene comunemente denominata “salina normale” o “salina fisiologica”, ma una lettera a JAMA, già nel Novembre 1970, avvertiva che: “Normal” 0.9% Salt Solution is Neither “Normal” Nor Physiological (La Soluzione salina “normale” 0.9% non è né “normale” né “fisiologica”).⁴⁰

Ed allora veniamo alla seconda domanda:

Tale soluzione salina è realmente ‘fisiologica’ dal punto di vista idro-elettrolitico, osmolare e acido-base?

Esprimendo il contenuto in grammi (e non in mEq), un litro di Soluzione salina “fisiologica” contiene 3,568 grammi di Sodio (Na^+) e 5,432 grammi di Cloro (Cl^-);

pertanto, questa quota di liquidi apporta una quantità di Sodio ampiamente sufficiente al fabbisogno fisiologico giornaliero, che si aggira intorno ai 3 gr/die, reperibili in soli 5–6 gr di Cloruro di Sodio (sale da cucina).

Inoltre, abbiamo visto che con essa viene rispettato il principio di elettroneutralità: 154 Cationi (Sodio) e 154 Anioni (Cloro).

Questo fatto fa sì che la classica Soluzione fisiologica rispetti anche il principio della iso-osmolalità, anche se la sua osmolalità è 308 mOsmoli /Litro, cioè apparentemente differente da quella normale plasmatica che oscilla tra 285 e 295 mOsm/kg di acqua.

Nasce spontanea la domanda: se la osmolalità plasmatica è ritenuta normale fino a 295 massimo, perché la Soluzione fisiologica viene considerata “normale”, isotonica, pur avendo un valore molto più alto di 308 mOsm (154 Na +154 Cl)?

Per capirlo, bisogna rifarsi ai differenti concetti di osmolalità “teorica” ed osmolalità “effettiva”.

La osmolalità teorica viene calcolata con la somma di tutte le molecole osmoticamente attive presenti in un Litro di Soluzione e prese singolarmente.

Ma numerosi ioni, presenti nei liquidi corporei, sono notevolmente attratti tra di loro, per cui non possono esprimere in pieno il loro potenziale osmotico, non potendosi muovere completamente liberi nella soluzione.

Questo fa sì che Sodio e Cloro, singolarmente presi, esprimano una potenzialità osmotica completa “teorica” di 308 (154 + 154 = 308), ma il Cloruro di Sodio è osmoticamente attivo solo per il 93%.

Esiste, quindi, per il Cloruro di Sodio un coefficiente osmotico pari allo 0,926.

La Soluzione fisiologica, quindi, ha una osmolalità “teorica” di 308 mOsm/ litro ed una osmolalità effettiva di 286 mOsm/kg di acqua (coefficiente osmotico 93% e contenuto di acqua al 100%); in tal modo essa è isotonica rispetto a quella del plasma, che è ritenuta mediamente pari a 288 mOsm/Kg H₂O.^{57,58}

Nello stesso tempo, però, se sottoponiamo ad emogasanalisi le soluzioni fisiologiche, comunemente utilizzate nel nostro reparto, per conoscerne il pH, possiamo scoprire con grande sorpresa che esso oscilla da valori di 4,5 fino a valori di 7,0, mentre non troveremo mai un valore di pH di 7,40 pari o vicino a quello fisiologico.

Tale curiosità possiamo esaudirla facilmente, prelevando, con una siringa, un po’ di liquido da una fleboclisi in atto ed introducendola nel nostro emogasanalizzatore di reparto.

Possiamo affermare, quindi, che l’utilizzo della soluzione “normale”, cosiddetta fisiologica, rispetta sia il principio della elettro-neutralità che quello della iso-osmolalità, mentre non rispecchia il principio della neutralità acido-base, per cui “non è perfettamente fisiologica”.

Viene naturale, quindi, porsi la successiva domanda.

Che cosa succede, a carico dei vari equilibri, quando infondiamo un litro di soluzione salina allo 0,9%, cosiddetta ‘fisiologica’?

Nell’uomo normale di 70 Kg di peso, l’acqua ne rappresenta il 60% (42 litri), di cui 28 Litri a livello intracellulare (LIC) e 14 a livello extracellulare (plasma e interstizio).

In questo liquido extra-cellulare (LEC), il sodio è contenuto nell’ordine di 140 mEq per ogni litro ed il cloro nell’ordine di 105 mEq per ogni litro.

La Soluzione fisiologica contiene 154 mEq / Litro e, quindi, il valore sembrerebbe diverso da quello fisiologico plasmatico (140 mEq / Litro), ma, in effetti, non è così perché la quantità di Sodio è la stessa in proporzione all’acqua in cui esso è disciolto, se si tiene conto che una parte del Litro di plasma è occupato dalle proteine, a differenza della Fisiologica che non ne contiene.

A questo punto, immaginiamo, solo a scopo didattico, che questa persona si comporti come un recipiente chiuso (senza uscite) in cui venga infuso un litro di “fisiologica”, cioè acqua con 154 mEq di Sodio e 154 mEq di Cloro.

Segnaliamo, subito, che la differenza, invece, è consistente relativamente agli ioni cloro (154 nella fisiologica vs i 105 del plasma) perché il plasma contiene anche altri Anioni (in primis i bicarbonati - 24 mEq/L - oltre agli acidi organici, ai fosfati, ai solfati, alle proteine, ecc.) che mancano, invece, nella Soluzione Fisiologica che viene infusa.

Valutando gli effetti sulla osmolalità, rileviamo che, somministrando cloruro di sodio vengono infuse parti bilanciate di cationi (Na⁺) e anioni (Cl⁻), in proporzioni tali rispetto all’acqua da essere considerate isotoniche, per cui l’infusione di 1 Litro di Fisiologica non modifica la osmolalità perché le proporzioni di acqua e sale sono uguali a quelle del plasma, mentre essa può far aumentare la volemia (di cui ci occuperemo nel prosieguo a breve).

Anche la concentrazione del sodio (sodiemia), non subisce variazioni significative dall’infusione di un litro di fisiologica, ma solo in minima parte.

Con l’aggiunta dei nuovi 154 mEq di sodio, infatti, ci aspetteremmo una modifica cospicua del valore normale plasmatico di 140 mEq/L, ma in effetti non è così, perché in questo recipiente chiuso del nostro Paziente è stato aggiunto anche un nuovo litro di acqua che va a sommarsi ai precedenti litri ivi contenuti (all’inizio della infusione, nel soggetto normale essi sono 42 Litri i quali, con il nostro litro aggiunto, diventano 43).

I 154 mEq infusi di sodio vanno a diluirsi, quindi, non in 42 Litri ma in 43 litri e ne consegue che, in concreto, noi abbiamo aggiunto ex novo al recipiente solo 14 mEq in più rispetto a quelli totali già esistenti, in quanto gli altri 140 mEq restano nel nuovo litro di acqua aggiunto.⁵⁰

Adrogùè H.J.⁵⁹⁻⁶¹ ha proposto una formula (Eq. 1) per calcolare i cambiamenti che avvengono nella sodiemia di un paziente, in seguito all'infusione di un litro di soluzione contenente cloruro di sodio.

Si avrà, quindi, che la sodiemia da 140 mEq/L passerà solamente a 140,32 con una variazione pressochè ininfluente.

La cloremia, invece, viene modificata in maniera diversa rispetto al Sodio, anche se sempre in quantità minima. Applicando la stessa formula di Adrogùè si può constatare che la Cloremia passa da 105 mEq a 106,14 mEq / Litro.

Questa formula, in ogni caso, è valida con tutti i tipi di Soluzione (sia Fisiologica 0,9%, che ipertonica 3%, che salina ipotonica 0,45%, che Glucosata) ed anche per ogni tipo di elettrolita infuso.

Nella formula di Adrogùè, al numeratore i valori sono espressi in mEq / Litro e al denominatore la voce "litri di acqua corporea totale" si riferisce al 60% del peso corporeo (o valori percentuali inferiori in caso di paziente di sesso femminile e/o anziani) a cui va aggiunto il Litro infuso dall'esterno. In un soggetto adulto maschio di 70 Kg si tratta di 42 litri.

Il sodio infuso nel corso delle nostre terapie, infatti, anche se viene immesso e realmente rimane nello spazio extracellulare, crea attrazione di acqua dal liquido intracellulare, per cui è come se si distribuisse nell'acqua corporea totale.

Il sodio totale aumenta nello spazio extracellulare, ma lo spostamento dell'acqua farà sì che l'osmolalità si riequilibri tra interno ed esterno delle cellule, per cui il sodio introdotto verrà diluito da tutta l'acqua corporea totale, a cui bisogna sempre fare riferimento nei calcoli.

In definitiva, però, qualunque sia la formula schematica adottata, è indiscutibile che la reale quantità di Na⁺ finale dipenda molto anche da quella che è la capacità e la velocità di escrezione renale dell'acqua e del Na⁺, perché, in definitiva, non bisogna mai dimenticare che, nella realtà, siamo di fronte ad un bilancio continuo fra entrate e uscite.

Il Na⁺ e l'acqua infusi, infatti, non entrano in un contenitore chiuso (come abbiamo simulato nel nostro esempio), ma in un contenitore aperto verso l'esterno in varie modalità (diuresi, sudore, vomito, diarrea, drenaggi, ustioni, assunzione di liquidi, ecc.). Per tali mo-

tivi, la natura è stata molto previdente approntando numerosi sistemi di controllo e di regolazione.

Vediamo adesso che cosa succede a carico dell'equilibrio acido-base

Leggermente superiore, ma sempre poco significativa, è la variazione della acidità del sangue, perché l'aggiunta di un solo Litro con i suoi 154 mEq di cloro fa aumentare la quota di questo elettrolita nel sangue (e nella colonna destra dello ionogramma di Gamble). Di conseguenza, diminuisce in proporzione la quota dei bicarbonati, favorendo la acidità.

La Soluzione fisiologica, quindi, presenta, di per sé, un pH tendente all'acidità, ma l'infusione di 1-2 litri al giorno non modifica l'acidità del ricevente in maniera sostanziale, mentre la infusione di generose dosi di soluzione Salina fisiologica (come può avvenire nelle Cardiochirurgie, durante le dialisi o nelle terapie intensive, *etc.*) è influente sullo stato dell'equilibrio acido-base e può facilitare la induzione di una acidosi, fino, anche ad una condizione di acidemia [quando la concentrazione degli H⁺ diventa uguale o superiore ai 45 nEq/L (corrispondente ad un pH uguale o inferiore a 7.35)].

La acidosi da diluizione

Contrariamente ai fluidi utilizzati per le dialisi o per l'emofiltrazione, tutti gli altri fluidi utilizzati per via endovenosa non contengono le fisiologiche basitampone dei bicarbonati (HCO₃⁻).

Questi liquidi già producono una acidosi da diluizione perché il contenuto in HCO₃ dell'intero spazio extracellulare viene diluito dai litri di acqua introdotta (e quindi la concentrazione dei bicarbonati diminuisce in proporzione all'acqua totale aumentata), mentre la pressione parziale di CO₂ (tampone acido) rimane costante.

La conseguente acidosi, quindi, può essere spiegata già solo a causa della diluizione, senza tener conto, poi, anche della infusione di alte quantità di Cloro (154 mEq) rispetto al cloro plasmatico (105 mEq).

Esistono, infatti, anche le manifestazioni di acidosi senza ipercloremia⁶²⁻⁶⁴ ma, più classicamente e più frequentemente, sono ampiamente descritte le acidosi

$$\text{Variazioni della sodiemia in mEq / L (formula generale)} = \frac{\text{Sodio infuso}^* - \text{Sodiemia attuale del paziente}}{\text{Litri di acqua corporea totale} + 1 \text{ Litro aggiunto}}$$

$$\text{Variazioni della sodiemia (nel paziente normale)} = \frac{154 - 140}{42 + 1} = \frac{14}{43} = + 0,32 \text{ mEq}$$

Eq. 1. Formula di Adrogùè.

“ipercloremiche”, causate dalla somministrazione di alte quantità giornaliere di Soluzioni saline normali 0,9%.⁴⁶

La loro patogenesi è facilmente comprensibile se si tiene a mente l’immagine delle due colonnine di Gamble (in particolare quella degli anioni, a destra nella Figura 1) dove la quota alta di ioni Cloro infusi va ad occupare un maggiore spazio, costringendo i Bicarbonati ad uscire con conseguente loro diminuzione ed acidosi metabolica secondaria.⁶⁵

Infatti, l’infusione di 4-6 Litri di Soluzione fisiologica in breve lasso di tempo (entro cinque o sei ore) fa diminuire la concentrazione dei HCO_3^- anche del 30-35%, cioè dal valore normale di 24 si arriva fino a 17-21 mEq/Litro, con la creazione di una acidosi iatrogena.^{57,66-68}

Proprio per poter evitare questo evidente effetto collaterale delle alte dosi di Soluzioni fisiologiche, da tempo sono state utilizzate Soluzioni alcalinizzanti contenenti quantità variabili di anioni, di vario genere, ma tutti con effetto tampone, e capaci di sostituire i Bicarbonati mancanti nella classica Soluzione Salina cosiddetta fisiologica.

Gli anioni alternativi, più comunemente utilizzati, sono stati: il lattato, l’acetato, il gluconato, il malato e il citrato, che, alla fine della loro metabolizzazione (mediante il tamponamento degli ioni-idrogeno e l’impiego di ossigeno), svolgono una funzione alcalinizzante o vengono trasformati in Bicarbonati, sempre con effetto tampone finale.

Se il fegato funziona bene, il lattato viene metabolizzato e trasformato in Bicarbonato, ed altrettanto avviene nel metabolismo dei muscoli per quanto riguarda l’acetato ed il malato.

Per ogni mole di lattato, acetato o gluconato si genera una mole di HCO_3^- , mentre per ogni mole di malato o citrato ossidati, vengono generate 2 o 3 moli di HCO_3^- rispettivamente.

Il lattato è il più popolare e viene utilizzato in un’ampia varietà di liquidi di infusione, in particolare il Ringer’s lattato o la Soluzione di Hartmann (con minime variazioni rispetto a quella di Ringer).

Anche per questi anioni metabolizzabili, però, esistono varie riflessioni da fare prima del loro utilizzo, tenendo conto che essi devono essere metabolizzati prima di poter essere efficaci, per cui, innanzitutto, bisogna assicurarsi che esista una buona funzionalità epatica.

Inoltre è ovvio che una opposizione al loro utilizzo sorge in quei pazienti che già hanno un livello elevato di lattati plasmatici (valori superiori a 3-4 mEq/L) e magari anche una vera e propria acidosi lattica (valori superiori a 4,5-5 mEq/Litro).

In tali pazienti (al di là del prevedibile peggioramento delle condizioni già compromesse di quell’equilibrio esistente tra produzione metabolica ed eliminazione dei lattati) bisogna ricordare che la somministrazione della soluzione di Ringer lattato compromette la possibilità di utilizzare il rialzo dei valori

del lattato come indice di allarme per il peggioramento clinico e/o prognostico sulla potenziale mortalità.⁶⁹

Il lattato, infatti, viene anche utilizzato quale marker di ipossia tissutale nelle varie forme di shock. La mortalità è circa il 50% se il lattato plasmatico supera dai 5 agli 8 mmol/L nelle prime 24-48 ore di shock.

Inoltre è indispensabile memorizzare che anche il Ringer’s lattato ed il Ringer’s acetato non sono isotonici né equilibrati.

La loro osmolarità teorica è 276 rispetto ai 308 mOsm/Litro, mentre la osmolarità effettiva è di 256 rispetto ai fisiologici 288 mOsm/kg H_2O , per cui si comportano come soluzioni ipotoniche, anche se non raggiungono i livelli di ipotonicità dell’acqua glucosata.

In ogni caso, anche il Ringer’s può provocare un rialzo transitorio della pressione intracranica e non deve essere utilizzato in presenza di lesioni occupanti spazio, o di emorragie intracraniche o di ematoma sub-durali, perché le soluzioni ipotoniche in genere, favoriscono l’ingresso di acqua all’interno delle cellule provocandone la sovraddistensione e la sofferenza.

Altro elemento significativo è che queste Soluzioni (lattati e acetati) contengono una bassa quantità di Sodio (da 130 a 132 mEq) ed una quantità ancora alta di Cloro (tra 109 a 112) (Tabella 1).

Che cosa succede quando viene infuso un litro di soluzione glucosata al 5%?

La soluzione glucosata al 5% contiene 5 grammi di zucchero in 100 ml (50 grammi in un litro). La sua osmolarità, “in vitro”, è quasi pari a quella presente in fisiologia umana normale (pOsm della glucosata=278 milliOsm vs la norma plasmatica di 290-295 milliOsm/L).

Ma quello che veramente conta non è la osmolarità misurata nei flaconi in vitro, bensì la reale osmolarità manifestata “in vivo” nell’organismo ricevente.

In concreto, la classica soluzione glucosata al 5% è “isotonica all’origine” (pOsm=278) ma il suo zucchero, appena penetrato nel plasma, entra subito nelle cellule e viene immediatamente utilizzato dal metabolismo cellulare, scomparendo dal mezzo acquoso, per cui la soluzione infusa diventa praticamente acqua pura naturale distillata e quindi “ipotonica” rispetto al plasma (capace, cioè, di abbassare la osmolarità, la sodiemia plasmatica ed anche la concentrazione di tutti gli altri elettroliti, compreso il bicarbonato, la cui diminuzione può generare acidosi e acidemia, se vengono infusi molti litri di Glucosata in breve lasso di tempo).

Questo è il motivo per cui le infusioni di soluzioni glucosate in eccesso contribuiscono a diluire gli elettroliti esistenti nel plasma, con grave nocimento generale e, in particolare, possono diventare responsabili di gravi condizioni cliniche di iposodiemia.

Questo è il caso classico dei pazienti disidratati trattati con le semplici soluzioni glucosate al 5%, praticamente ipotoniche e acide.

Molta attenzione, al riguardo, deve essere posta durante le nostre consulenze nelle situazioni post-operatorie nei reparti ortopedici, ginecologici, urologici e chirurgici.

In particolare, l'utilizzo di queste "fleboclisi" è molto pericoloso (anche *quoad vitam*) in quei pazienti con sindromi ipo-osmolari, come ad esempio nelle iposodiemie sintomatiche o anche inizialmente asintomatiche, ed a maggior ragione nelle fasi peri-operatorie.

Sottoponendo, poi, a gas-analisi il contenuto liquido di una flebo glucosata è possibile scoprire che anche il pH delle soluzioni glucosate non è nel range fisiologico. Anzi, esso è ancora più acido della Salina Fisiologica con valori che oscillano da un pH di 3,5 ad un pH di 6,5, e le soluzioni con fruttosio (levulosio) vanno da 3,5 a 5,5 di pH.

La loro infusione, quindi, non rispetta il principio di neutralità acido-base, né rispetta l'osmolalità della fisiologia umana.

E a carico della volemia che influssi vengono esercitati?

Quali differenti effetti sulla volemia derivano dall'utilizzo di una soluzione salina oppure di una glucosata o di una soluzione con colloidi?

Non bisogna sottovalutare mai l'eventuale ipovolemia.

Le manifestazioni cliniche, quasi sempre, sono collegate più alla deplezione del volume che alle variazioni delle concentrazioni elettrolitiche, per cui il primo obiettivo è ripristinare il volume extracellulare, salvaguardando contemporaneamente l'equilibrio idro-elettrolitico, quello acido-base e la osmolalità..

La parola d'ordine deve essere: "la volemia viene

prima di tutto il resto", perché se non c'è volemia adeguata non c'è perfusione tissutale, e, in assenza di perfusione, non essendoci ossigenazione tissutale efficace, il Paziente va in metabolismo anaerobio con acidosi lattica, frequentemente irreversibile.

Quello che conta realmente è la "volemia efficace" cioè il "volume efficace di sangue arterioso (VESA)".

La dizione anglosassone "effective volume" deve essere tradotta in italiano, in maniera più corretta, con la parola "efficace" piuttosto che con la parola "effettivo".

Con questo termine non si intende tutto il volume totale di sangue, ma solamente quella piccola parte del volume ematico circolante (circa il 15%) che riempie il letto vascolare dei grossi vasi intratoracici e addominali, da cui dipende l'attivazione dei cosiddetti "reettori del volume" che verificano lo "stato di ripienezza" dei vasi circolatori e regolano il precarico cardiaco. Praticamente si tratta solo di 1 Litro rispetto ai circa 40 litri di acqua corporea totale.

Al contrario, il volume "totale" del sangue circolante non esprime realmente la volemia efficace, perché anche se si ha una grande quantità di sangue a disposizione (ma che rimane nel territorio venoso) il VESA è ridotto (ed è questa riduzione, in definitiva, che realmente conta negativamente ai fini della efficacia).

Il volume di liquidi trattenuto, per esempio, nel cosiddetto "terzo spazio", sotto forma di ascite o di edema, sequestrato nel distretto splanchnico e nelle parti declivi (arti inferiori, regioni sacrali, ecc.), non risulta utile perché non contribuisce alla "volemia efficace", pur facendo parte dei liquidi extracellulari (ne consegue che i volumi totali possono anche essere aumentati, ma non sono "efficaci").

Ovviamente, poi, l'organismo umano non è un "contenitore chiuso" ma continuamente aperto verso

Tabella 1. Composizione delle principali Soluzioni infusionali.

	Salina NaCl 0,9 %	Ringer Lattato	Ringer Acetato	Soluzione Hartmann	Destrosio 5 %	Destrosio 5 % in Salina 0,45 %
Na ⁺ (mEq/ Litro)	154	130	132	131	0	77
Cl ⁻ (mEq/ Litro)	154	109	110	111	0	77
K ⁺ (mEq/ Litro)	0	4	4	5	0	0
Ca ⁺⁺ (mEq/ Litro)	0	3	3	4	0	0
Mg ⁺⁺ (mEq/ Litro)	0	0	0	0	0	0
Lattato ⁻ (mEq/Litro)	0	28	0	29	0	0
Acetato ⁻ (mEq/Litro)	0	0	29	0	0	0
Destrosio (mmol/ Litro)	0	0	0	0	260	260

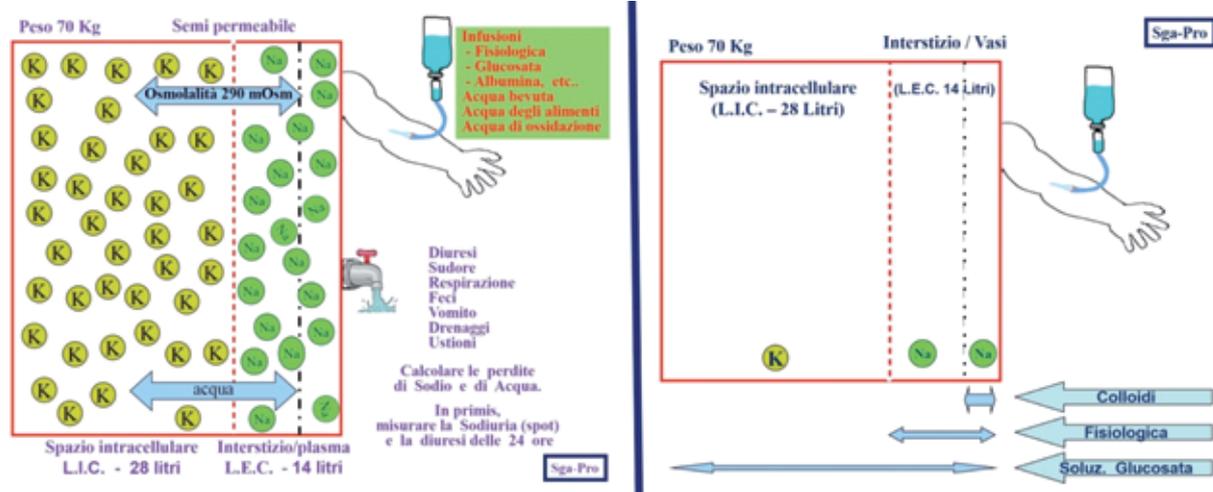


Figura 2. Importanza cruciale del bilancio entrate/uscite e differente distribuzione delle diverse Soluzioni negli spazi intracellulari (L.I.C.) ed extracellulari (L.E.C.).

l'esterno, per cui bisogna sempre fare un bilancio accurato tra le entrate e le uscite.

Mentre si misurano con grande precisione i liquidi introdotti [Infusioni di Fisiologica, Glucosata, Albumina, lavaggi dei cateteri, sondini, *etc.*, senza trascurare l'acqua bevuta, l'acqua degli alimenti (latte, brodi, frutta, bibite, *etc.*), l'acqua di ossidazione] bisogna contemporaneamente tener un conteggio accurato di tutte le possibili uscite, rappresentate da diuresi, sudore, respirazione, feci, vomito, drenaggi, cateteri, sondini, ustioni, *etc.* (Figura 2).

Per quanto riguarda l'entità dell'espansione volumica ottenibile con le classiche infusioni, va ricordato che 1 Litro di glucosata provoca un'espansione volumica di soli 80 millilitri, mentre 1 Litro di salina 0,9% provoca un'espansione volumica di circa 250 millilitri. Di conseguenza, nel paziente ipovolemico dovrà essere privilegiata la somministrazione di soluzione salina, rispetto alla glucosata, che è letteralmente controindicata.

La Glucosata, infatti, appena viene infusa all'interno dei vasi, diventa subito acqua semplice, perchè lo zucchero, in essa contenuta, viene rapidamente metabolizzato, e questa acqua si ridistribuisce in tutti i settori dell'organismo [intracellulare ed extracellulare (vasi ed interstizio)] perchè essa attraversa facilmente tutte le barriere cellulari (anche encefaliche) senza impedimenti.

Nei vasi, quindi, rimangono solamente 80 cc per ogni litro che viene infuso, ed i restanti 920 cc non contribuiscono alla preservazione della volemia efficace.

Anzi essi possono solo essere causa di edema intracellulare o interstiziale, anche cerebrale.

La soluzione Salina, invece, penetra nei vasi e nell'interstizio, ma non nello spazio intracellulare perchè la membrana divisoria non è permeabile al Sodio. Di conseguenza la Soluzione salina rimane nei vasi

per circa un quarto di ogni litro infuso, contribuendo in maniera consistente al mantenimento della volemia efficace (Figura 2).

Le soluzioni di colloidi, infine, consentono di ottenere un'espansione volumica ancora superiore rispetto a quella ottenibile con i cristalloidi e che può raggiungere i 600-1000 mL per ogni litro infuso, ma presentano anche esse altre problematiche da non sottovalutare.

Al riguardo la letteratura, negli ultimi anni, è diventata sempre più ricca di innumerevoli lavori di confronto tra cristalloidi e colloidi, con una netta prevalenza a favore dei cristalloidi (Soluzione salina e analoghi).⁷⁰⁻⁷⁸

In un prossimo lavoro analizzeremo in maniera più dettagliata questi cruciali aspetti, ma al momento non esistono dubbi sull'atteggiamento terapeutico da adottare.

Non esistono, infatti, prove convincenti che le soluzioni con Colloidi forniscano una migliore sopravvivenza rispetto ai Cristalloidi ed, inoltre, l'utilizzo dei Colloidi si associa ad una maggiore incidenza di danno renale acuto, oltre ad essere anche più costoso, rispetto ai cristalloidi.

Tutte queste sono ragioni più che sufficienti per non usarli.

Bibliografia

1. Bellamy MC. Wet, dry or something else? Br J Anaesth. 2006;97:755-7.
2. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? Br J Anaesth. 2012;109:69-79.
3. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. Br J Anaesth. 2002;89:622-32.
4. Bundgaard-Nielsen M, Jorgensen CC, Secher NH, Kehlet H. Functional intravascular volume deficit in pa-

- tients before surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54:464-9.
5. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011;112:1392-402.
 6. Lees N, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: goal-directed therapy in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2009;13:231.
 7. Gurgel ST, Nascimento Jr P. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 2011;112: 1384-91.
 8. Kaye AD, Riopelle JM. Intravascular fluid and electrolyte physiology. In: Miller's Anesthesia. 7th ed. Missouri: Churchill Livingstone; 2009,1705-37.
 9. Chawla LS, Ince C, Chappell D, Gan TJ, Kellum JA, Mythen M, et al. Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. *Br J Anaesth.* 2014;113:748-55.
 10. Junghans T, Neuss H, Strohauer M, Raue W, Haase O, Schink T, et al. Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:693-7.
 11. Cocchi MN, Kimlin E, Walsh M, Donnino M. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emerg Med Clin N Am.* 2007;25:623-42.
 12. Iregui MG, Prentice D, Sherman G, Schallom L, Sona C, Kollef MH. Physician's estimates of cardiac index and intravascular volume based on clinical assessment versus transesophageal Doppler measurements obtained by critical care nurses. *Am J Crit Care.* 2003;12:336-42.
 13. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment of fast-track surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202:971-89.
 14. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20: 265-83.
 15. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, Zur Hausen A, Hoepfner J, Hopt UT, et al. Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability. *Ann Surg.* 2009; 249: 181-5.
 16. Nessim C, Sidéris L, Turcotte S, Vafiadis P, Lapostole AC, Simard S, et al. The effect of fluid overload in the presence of an epidural on the strength of colonic anastomoses. *J Surg Res.* 2013;183:567-73.
 17. Kulemann B, Timme S, Seifert G, Holzner PA, Glatz T, Sick O, et al. Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses - a histomorphological analysis. *Surgery.* 2013;154:596-603.
 18. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest.* 1999;115:1371-7.
 19. Callum KG, Carr NJ, Gray AJ, Hargraves CM, Hoile RW, Ingram GS, et al. The report of the national confidential enquiry into perioperative death. London: National Confidential Enquiry Into Perioperative Deaths; 1999.
 20. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care.* 2011;15:R197.
 21. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin G, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care* 2011;15:229.
 22. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51:347-58.
 23. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The "third space" - fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009; 23:145-57.
 24. Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth.* 1995;75:262-5.
 25. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery ERAS® Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31:783-800.
 26. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:25-32.
 27. Tataru T, Nagao Y, Tashiro C. The effect of duration of surgery on fluid balance during abdominal surgery: a mathematical model. *Anesth Analg.* 2009;109:211-6.
 28. Fantone JC, Ward PA. Inflammation. In: Rubin E, Farber JL, editors. *Pathology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999;37-75.
 29. Sgambato F, Caporaso C, Sgambato E, Milano L, Prozzo S - I fondamentali nel Pazientedisidratato: normotonico, ipotonico o ipertonico? Alcalemico o acidemico? In Atti 18° Seminario: Gli Equilibri in Medicina Interna. Alla ricerca de "I Fondamentali", Incontri al Fatebenefratelli, 189-206, Benevento 8-10 Giugno 2011. Free: [http://www.incontrifatebenefratelli.it/SGAMBATO\(I_fondamentali\).pdf](http://www.incontrifatebenefratelli.it/SGAMBATO(I_fondamentali).pdf)
 30. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. Le interrelazioni esistenti (ed ineludibili) tra gli equilibri idro-elettrolitico, acido-base, osmolare e volemico. Capitolo 40 in L'ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi. Edizione Incontri al Casale, Maddaloni, Ristampa 2016, 229-234.
 31. Monnet X, Teboul J-L. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:549-53.
 32. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology.* 1998; 89:1309-10.
 33. Pearce RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a peri-operative, cardiac output-guided, hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and updated systematic review. *JAMA.* 2014;311:2181-90.
 34. Cecconi M, Parsons KA, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:290-5.
 35. Cherpanath TGV, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneveld ABJ. Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Hearth J.* 2013;21:530-6.
 36. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 2006;93:1069-76.
 37. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intens Care* 2011;1:1
 38. Sgambato F, Prozzo S, Milano L, Sgambato E, Piscitelli GL, Fucci A. L'equilibrio idro elettrolitico in Medicina Interna: guida a una terapia infusione ragionata. Atti Congr Naz SIMI, Intern Emerg Med (2008)3:S236-S252.
 39. Reid F, Lobo DN, Williams RN et al. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:17-24.

40. Wakim KG. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA* 1970;214:1710.
41. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Simpson J, Rowlands BJ, Allison SP. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr.* 2001 Apr;20 (2):125-30.
42. White SA, Goldhill DR. Is Hartmann's the solution? *Anaesthesia.* 1997 May; 52 (5):422-7.
43. Twigley AJ, Hillman KM. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia.* 1985 Sep; 40 (9):860-71.
44. Lönnqvist P-A. Inappropriate perioperative fluid management in children: time for a solution?!. *Pediatric Anesthesia* 2007, 17, 3, 203-205.
45. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(2):173-9.
46. Lobo DN. Perioperative parenteral fluids. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2005;11(2):48-9.
47. Adamson J W. New Blood, Old Blood, or No Blood? *N Engl J Med* 2008;358:1295-1296.
48. McDermid RC, Raghunathan K, Romanovsky A, Shaw AD, Bagshaw SM. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med* 2014 February 4;3(1):24-33.
49. Cartabellotta A, Mosci D, Rossi G. Linee guida per la somministrazione endovenosa di liquidi nei pazienti adulti ospedalizzati. *Evidence* 2014;6(4):e1000077,1-5.
50. Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *Atti 8° Congr Naz FADOI, Giornale Italiano Medicina Interna* 2003, 2 (Supp 2), 8-37. (Free text: www.incontrifatebenefratelli.it)
51. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E, Milano L - Il mare che è in noi. In *Atti 16° Seminario: Gli Equilibri in Medicina Interna e la Patologia dell'Area Critica*, Incontri al Fatebenefratelli Benevento 2009;107-144.
52. Juliani LM - Essential precaution with intravenous solutions. You can't be casual ...even with normal saline. *RN. Instant Refreshers* 1981;66-69.
53. Stoneham MD1, Hill EL.- Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract.* 1997; 51(2):82-4.
54. Gamble J. *Chemical anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid.* 1947, Harvard Univ. Press, Cambridge.
55. Passaro G. Ionogramma. *Enc Med Ital* 1999;7:2461-2472.
56. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E - Capitoli 1 e 21 in *L' ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi.* Edizione. Incontri al Casale, Maddaloni, Ristampa 2016.
57. Zander R. Infusion fluids: why should they be balanced solutions? *EJHPP* 2006, 6, Vol 12, 60-62.
58. Zander R. *Terapia infusione. Seconda edizione ampliata.* Bibliomed, Melsungen (Germany) 2009, Stampato in Italia, 1-129.
59. Adrogue HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med*, 1997;23(3):309-316.
60. Adrogue HJ, Madias NE. Primary Care: Hyponatraemia. *N Engl J Med*, 2000;342:1581-1589.
61. Arief AI, Ayus JC, Martin AJ, Bruns DE, Ladenson JH, Scott MG, Kashyap AS, Kashyap S, van Heyningen C, Gill GV, Watson ID, Berl T, Adrogue HJ, Madias NE, 2000, Hyponatraemia, *N Engl Med*, 343, 886-888.
62. Shires GT, Holman J. Dilution acidosis. *Ann Intern Med* 1948;28:557-9.
63. Asano S, Kato E, Yamauchi M et al. The mechanism of the acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet* 1966, 1; Vol 287, 7449, 1245-6.
64. Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol* 2005;98:62-71.
65. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. Acidosi ipercloremiche in Capitolo 34 - Bicarbonato mania o bicarbonatofobia in *L'ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi.* Edizione. Incontri al Casale, Maddaloni, Ristampa 2016;175-177.
66. Bruegger D, Jacob M, Scheingraber S et al. Changes in acid-base balance following bolus infusion of 20% albumin solution in humans. *Intensive Care Med* 2005; 31:1123-7.
67. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-6.
68. Dorje P, Adhikary G, Tempe DK. Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis - call for a new crystalloid fluid. *Anesthesiology* 2000;92:625-6.
69. Zander R. *Terapia infusione. Seconda edizione ampliata.* Bibliomed, Melsungen (Germany) 2009, Stampato in Italia, 32-34.
70. Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. Le interrelazioni esistenti (ed ineludibili) tra gli equilibri idro-elettrolitico, acido-base, osmolare e volumico. Capitolo 40 in *L' ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi.* Edizione Incontri al Casale, Maddaloni, Ristampa 2016, 221-229.
71. Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC Jr, Canesson M, Della Rocca G, Gan TJ, Kinsky M, Magder S, Miller TE, Mythen M, Perel A, Reuter DA, Pinsky MR and Kramer GC. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative Medicine* 2015;4:3,1-20.
72. Harris B, Schopflin C, Khaghani C, Edwards M and on behalf of collaborators from the Southcoast Perioperative Audit and Research Collaboration (SPARC). Perioperative intravenous fluid prescribing: a multi-centre audit. *Perioperative Medicine* 2015;4:15, 1-11.
73. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The "third space" - fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23:145-57.
74. Reinhart K et al. Consensus statement of the ESICM (European Society Intensive Care Medicine) task force on colloid volume therapy in critically ill Patients. *Intensive Care Med* 2012;38:368-383.
75. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS. Bayer O et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med.* 2011 Jun;39 (6):1335-42.
76. Williams T, Parker R. The role of synthetic colloids for the volume resuscitation of critically ill adults. *Emerg Med J Published Online First:* 31 July 2012, *Emerg Med J* 2013;30:269.
77. Lira A, Pinsky M R. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intens Care* 2014,4:38.
78. Allen SJ. *Fluid Therapy and Outcome: Balance Is Best.* *JECT.* 2014;46:28-32.

Il paziente ad elevato rischio emorragico: valutazione e management

Attilia Maria Pizzini, Ido Iori

Medicina 1, Centro Emostasi e Trombosi, Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, Reggio Emilia, Italia

Introduzione

L'emorragia rappresenta una delle complicanze chirurgiche più temute, condizionando un outcome sfavorevole in termini di prolungata ospedalizzazione e maggior insorgenza di complicanze post-operatorie (sovraccarico di liquidi, infezioni). Il rischio emorragico non è solo legato al tipo di chirurgia o manovra invasiva, ma anche alle caratteristiche intrinseche del paziente e all'eventuale concomitante terapia in atto (antiaggregante piastrinica o anticoagulante orale). Lo screening pre-operatorio dovrebbe identificare i pazienti a più alto rischio e di conseguenza prevenire ulteriori complicanze attraverso un programma di trattamento profilattico. Tuttavia una recente revisione sistematica¹ ha dimostrato che le alterazioni dei test coagulativi non sono sempre predittive di sanguinamento intra o post-operatorio. Per tale motivo negli ultimi anni diverse linee guida (NICE, European Society Anesthesiologist ESA)^{2,3} hanno rivisto l'approccio al paziente chirurgico, non raccomandano più uno screening emocoagulativo a tappeto, in quanto non cost-effective, ma una selezione più attenta in base alla storia anamnestica e al tipo di rischio emorragico connesso con la procedura da effettuare. L'anamnesi rappresenta pertanto il punto di partenza per ogni successiva ulteriore valutazione e la sua combinazione con i test di laboratorio di primo livello, eseguibili in ogni realtà territoriale (PT e aPTT ed Emocromo), raggiunge un elevato valore predittivo negativo, in grado di escludere una diatesi emorragica, senza necessità di ulteriori indagini. D'altra parte un'anamnesi emocoagulativa positiva da sola orienta verso

una problematica emorragica in almeno il 40% dei casi ed è meritevole di un ulteriore approfondimento. Qualsiasi sospetto di un deficit della coagulazione deve indurre a posticipare l'intervento, al fine di completare l'iter diagnostico appropriato ed eventualmente preparare il paziente, ottimizzandone l'emostasi.¹⁻³

Il nostro scopo è quello di fornire un approccio semplice e razionale alla valutazione del rischio emorragico nel paziente chirurgico, evitando ritardi e soprattutto sprechi di risorse con indagini complesse e non sempre utili. Nella seconda parte della trattazione faremo riferimento al management pre-chirurgico, inteso come le misure da adottare per ridurre al minimo o annullare del tutto il rischio di emorragia. A questo proposito si possono distinguere due setting differenti: il primo relativo alla gestione della sospensione della terapia anticoagulante orale-antiaggregante piastrinica, di cui non faremo menzione in quanto oggetto di un ulteriore capitolo di questo rivista; il secondo relativo invece alla gestione della profilassi antiemorragica, attraverso il reintegro del fattore carente.

La valutazione del rischio emorragico in chirurgia diviene quindi un processo estremamente complesso e multidisciplinare che deve coinvolgere non solo il chirurgo e l'anestesista che hanno in carico il paziente, ma anche l'esperto di coagulazione, che in talune realtà è rappresentato proprio da un internista.

Anamnesi emocoagulativa

L'anamnesi rappresenta ancor oggi il punto di partenza nella valutazione del rischio emorragico. E' uno strumento semplice che può essere raccolto anche sotto forma di questionario, ma che deve prevedere comunque una rivalutazione medica in quanto spesso vi è la tendenza, da parte del paziente, a sovrastimare gli eventi emorragici.⁴⁻⁶

Riportiamo le principali domande da effettuare in fase di valutazione pre-chirurgica, adattate dalla review di Rappaport,⁴ datata ma tuttora valida.

- Ha mai presentato un sanguinamento mucoso spontaneo? (valore predittivo positivo 40-50%). Questo tipo di emorragia pone il forte sospetto di un disordine dell'emostasi primaria o può essere correlata all'uso di farmaci che agiscono sul versante piastrinico (es. an-

Corrispondente: Attilia Maria Pizzini, Medicina 1, Centro Emostasi e Trombosi, Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia, Italia. Tel.: +39.0522.295832 - Fax: +39.0522.296853. E-mail: attilia.pizzini@asmn.re.it

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

©Copyright A.M. Pizzini e I. Iori, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):120-130

tiaggreganti). Tuttavia prima di pensare ad una diatesi emorragica congenita o acquisita, si devono escludere altre potenziali cause di questo tipo di sanguinamento. Per esempio, l'epistassi secondaria ad un picco ipertensivo non è indicativa di un disordine congenito, così come l'epistassi sempre nella medesima sede deve far sospettare la presenza di fattori locali favorevoli (es. varici, deviazioni del setto, plesso di Kieselbach); la stagionalità e le riniti ricorrenti possono essere causa di sanguinamento mucoso con una coagulazione normale. Anche il sanguinamento gengivale secondario a vigoroso "spazzolamento" non deve indurre il sospetto di una diatesi emorragica congenita e può essere invece correlato alla presenza di parodontopatie che hanno un'alta prevalenza nella popolazione generale (valore predittivo < 40%).

- Ha mai avuto ematomi spontanei in sedi non suscettibili a traumatismi (es. tronco)? (valore predittivo positivo 90%)

Il sanguinamento in tali sedi può suggerire la presenza di un disordine dell'emostasi primaria o associato ad insufficienza d'organo (reni, fegato) o ancora indotto da farmaci (anticoagulanti).

Gli ematomi invece, soprattutto se compaiono in età pediatrica con conseguenti deformazioni articolari, devono far sospettare deficit gravi di fattore VIII o IX o malattia severa di von Willebrand (tipo III). La presenza di ematomi agli arti in zone di facile traumatismo in bambini iperattivi non deve indurre il sospetto di una malattia emorragica congenita.

- Ha mai avuto un sanguinamento eccessivo a seguito di minimi traumatismi (es. sanguinamento continuo o che si ripete dopo 5' dopo la rasatura, o dopo tagli, dopo estrazioni dentarie anche semplici)? (valore predittivo positivo 40-60%).

Questi aspetti possono suggerire un disturbo dell'emostasi primaria o eventualmente anche una emofilia in forma lieve o moderata.

- Ha mai avuto emorragie secondarie ad interventi chirurgici? Ha avuto necessità di supporto trasfusionale in occasione dell'intervento? (valore predittivo positivo 40-50%). Questa domanda è importante soprattutto se vi è una documentazione ospedaliera che consenta di definire in modo preciso l'entità del sanguinamento e i prodotti eventualmente trasfusi (plasma, eritrociti, piastrine). Devono essere indagati anche gli interventi "minori", come per esempio le adenoidectomie, le tonsillectomie o la circoncisione in quanto sono spesso il primo campanello d'allarme di un problema congenito misconosciuto.
- Ha difficoltà nella guarigione delle ferite? (valore predittivo positivo 40%).

Poiché la coagulazione è parte integrante del processo di riparazione delle ferite, un eventuale disordine dell'emostasi può condizionare in senso sfavorevole questo processo.

Questo si traduce in ferite che stentano a chiudersi, che trasudano o che portano alla formazione di cheloidi. Questo aspetto può essere utile per riconoscere i deficit rari come quello di fattore XIII, coinvolto nella stabilizzazione del coagulo. Infatti una emorragia neonatale ricorrente dal cordone ombelicale deve porre il sospetto di un deficit qualitativo o quantitativo di fattore XIII. Ovviamente vanno escluse le ritardate guarigioni di ferita secondarie a stati infettivi.

- Storia familiare (valore predittivo positivo 79%).
E' un dato fondamentale da raccogliere nei parenti di primo grado in quanto rientra anche nei criteri per la diagnosi delle coagulopatie congenite.
- Anamnesi Farmacologica (valore predittivo positivo 60-70%).

Deve essere indagato non solo l'uso di anticoagulanti antiaggreganti piastrinici che sono facilmente correlabili ad un maggior rischio emorragico, ma dovrebbero essere ricercati anche molti prodotti da banco o d'erboristeria che possono avere interazioni coi fattori della coagulazione (mirtillo, ginkgo biloba, ginger, ginseng, estratti di aglio, erba di St. John's).⁷ Inoltre attenzione deve essere posta all'uso dei farmaci infiammatori non steroidei (FANS) e di alcuni antidepressivi (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) che possono aumentare il rischio emorragico.

- Metrorragia (valore predittivo positivo 55-65%).
Le alterazioni del ciclo mestruale intese come metrorragia o ipermenorrea devono porre un alto sospetto di malattia di von Willebrand, soprattutto se presenti dal menarca e senza altri segni di cause ginecologiche responsabili del sanguinamento.

L'anamnesi deve poi essere accompagnata da un accurato esame clinico in quanto alcuni elementi possono già di per sé essere suggestivi di una diatesi emorragica^{5,6} (Tabella 1⁴).

- 1) La presenza di petecchie o ecchimosi suggerisce un deficit quantitativo o qualitativo a carico delle piastrine.
- 2) La presenza di teleangectasie (es. spider angioma) può riflettere una patologia epatica sottostante o in alternativa può rappresentare una forma di teleangectasia emorragica ereditaria (sede più frequente alla bocca ed alle labbra).
- 3) La presenza di emartrosi o deformità articolari deve suggerire una emofilia.
- 4) Gli ematomi possono anche essere dovuti alla presenza di inibitori acquisiti di fattori della coagulazione.
- 5) Infine alcuni disordini del collagene vascolare (sindrome di Ehlers-Danlos) possono associarsi ad un prolungato sanguinamento dovuto all'insufficienza strutturale dei vasi sanguigni e ad una maggiore fragilità capillare (scorbuto e sindrome di Cushing).

Test di laboratorio

I principali test della coagulazione per la valutazione pre-operatoria sono rappresentati dalla conta piastrinica, dal PT e aPTT. Questi possono essere non del tutto dirimenti nell'escludere la presenza di una diatesi emorragica, anche se spesso creano un senso di "falsa sicurezza", quando normali.^{8,9} I test infatti valutano l'emostasi plasmatica e non sono in grado di testare la componente cellulare: molte coagulopatie comuni invece colpiscono la funzione piastrinica e/o il fattore di von Willebrand, con test di primo livello del tutto normali. In questi casi solo l'integrazione col dato anamnestico potrebbe portare al riconoscimento di disturbi potenzialmente pericolosi. D'altra parte poi esistono alcune situazioni in cui i test di screening rappresentano un valido supporto all'anamnesi stessa: in caso di raccolta anamnestica lacunosa per inaffidabilità del paziente nel riferire la storia emorragica; in caso di mancata esposizione ad un rischio emorragico precedente in pazienti con diatesi congenita misconosciuta; oppure in caso di disordini acquisiti, di relativa recente insorgenza.^{4,9}

Vediamo quindi come interpretare questi test, tenendo conto dei loro limiti legati al fatto che valutano la coagulazione *in vitro* in modo artificioso, senza spesso riflettere la risposta emostatica *in vivo*^{1,9} (Tabella 2).

aPTT

Valuta l'integrità della via intrinseca e comune della coagulazione. L'aPTT dovrebbe identificare i deficit dei fattori VIII, von Willebrand, IX, XI e XII e l'eventuale presenza di inibitori tipo Lupus Lac-Anticoagulant (LAC) o inibitori specifici acquisiti. I limiti dell'aPTT sono legati all'estrema variabilità del dato a seconda del quantitativo e dal tipo di reagente utilizzato (fosfolipidi o eparina)¹. Idealmente per soddisfare uno screening di popolazione, l'aPTT dovrebbe

essere in grado di riconoscere un deficit clinicamente significativo di VIII (in genere tra il 40-50%). Tuttavia alcuni test determinano un prolungamento dell'aPTT solo in caso di valori di VIII < 30%. Pertanto forme di emofilia o di malattia di von Willebrand lievi potrebbero passare inosservate, determinando valori falsamente negativi. Inoltre la sensibilità dell'aPTT in caso di deficit di fibrinogeno e protrombina è bassa. La gravidanza, i traumi o gli eventi stressanti che si associano ad un aumento fisiologico del fattore VIII possono poi mascherare forme di emofilia A lieve o malattie di von Willebrand. Inoltre due cause frequenti di prolungamento dell'aPTT nella popolazione generale sono rappresentate dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi e dal deficit di fattore XII. Entrambe queste situazioni non sono associate ad un rischio emorragico, ma piuttosto espongono il paziente ad un maggior rischio trombotico.^{1,9}

PT

Valuta l'integrità della via estrinseca e comune. Un prolungamento del PT in genere consente di identificare un deficit significativo dei fattori II, V, VII, X e raramente la presenza di inibitori. La valutazione del PT serve per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale e per il rilievo di disordini acquisiti (coagulazione intravascolare disseminata CID, malattie epatiche, deficit di vitamina K). Anche per il PT la sensibilità dei reagenti è estremamente variabile e si può avere un prolungamento del tempo di protrombina solo quando i livelli dei fattori carenti scendono al di sotto del 30%. Raramente il prolungamento isolato del PT può associarsi alla presenza di una LAC positività.^{1,9}

Tempo di emorragia

E' l'unico test in vivo che consente di identificare i deficit qualitativi o quantitativi a carico delle pia-

Tabella 1. Manifestazione cliniche dei disordini emorragici.^{4,12}

Segni e sintomi emorragici	Deficit delle piastrine (qualitativo-quantitativo)	Deficit dei fattori della coagulazione
Tipologia	Sanguinamenti muco-cutanei (cavità orale, naso, tratto gastroenterico e genitourinario)	Sanguinamenti profondi (includere articolazioni e muscoli)
Eccessivi sanguinamenti per minimi traumi	Comuni	Non comuni
Petecchie	Comuni	Non comuni
Ecchimosi	Generalmente piccole e superficiali; possono risultare significative in grado all'entità del deficit	Possono verificarsi ematomi sottocutanei e a carico dei tessuti molli di grosse dimensioni
Ematrosi ed ematomi muscolari	Non comuni	Comuni: nei deficit severi possono anche essere spontanei mentre nei deficit moderati possono essere per minimi traumi
Sanguinamento a seguito di procedure chirurgiche o manovre invasive	Pressochè immediati con entità dipendente dalla gravità del deficit (gravi nella tromboastenia di Glanzmann)	Possono associarsi direttamente alla procedura o risultare tardivi

strine e può essere utilizzato anche per valutare la presenza di una malattia di von Willebrand o anomalie correlate all'integrità del letto vascolare. I limiti di questo test, un po' desueto sono legati al fatto che non necessariamente il tempo di emorragia studiato a livello cutaneo riflette il sanguinamento che si può avere in altri distretti corporei. Inoltre può risentire dei trattamenti farmacologici in atto (es. FANS, aspirina) o della presenza di insufficienza renale, trombocitopenia, paraproteinemia o severa anemizzazione. Allo stesso modo dei due test precedenti, il tempo di emorragia può risultare falsamente normale nei pazienti con malattia di von Willebrand lieve o disordini a carico delle piastrine.¹

Può essere prolungato in caso di trombocitopenia (piastrine <50 000/mmc) o nei disordini qualitativi piastrinici (es. uremia), nella malattia di von Willebrand, in alcune forme di porpora vascolare e nei deficit di fibrinogeno. Un test alterato in pazienti con storia di sanguinamenti muco-cutanei può giustificare ulteriori indagini per valutare eventuali disfunzioni piastriniche o la malattia di von Willebrand. Tuttavia un tempo di emorragia normale non esclude ulteriori test per il von Willebrand. Il test non è comunque rac-

comandato come screening pre-chirurgico, anche per la variabilità legata ai fattori tecnici.⁹

Emocromo

Consente di valutare non solo i livelli preoperatori di emoglobina, ma è importante per la conta piastrinica. E' sempre bene una valutazione al microscopio in caso di bassa conta delle piastrine, per escludere forme di "pseudo-trombocitopenia" dovuta alla agglutinazione *in vitro* da EDTA. Questo fenomeno è correlato alla presenza di autoanticorpi diretti verso epitopi sulla membrana piastrinica, quando esposte all'EDTA e può essere superato attraverso l'uso di un anticoagulante alternativo (es. citrato o eparina).^{1,9}

Pur con le limitazioni soprariportate, riteniamo raccomandabile un approccio integrato che consideri non solo il rischio emorragico legato al tipo di procedura, ma anche un' accurata anamnesi ed esame obiettivo come primi step, eventualmente seguiti dai test di laboratorio descritti (PT, aPTT ed emocromo). Come proposto dalle più recenti linee guida (NICE², American Society Anesthesiologist ASA¹⁰ ed ESA³), se la storia clinica e l'esame obiettivo non suggeriscono una diatesi

Tabella 2. Cause di prolungamento di PT e/o aPTT.¹²

PT	aPTT	Cause di alterazione dei test
Prolungato	Normale	Ereditarie Deficit di Fattore VII Acquisite Deficit lieve di Vitamina K Malattie epatiche Somministrazione di Warfarin Inibitore acquisito del Fattore VII LAC (più di frequente associato ad un prolungamento dell'aPTT)
Normale	Prolungato	Ereditarie Deficit di Fattore VIII, IX, XI, Deficit di Fattore XII, precalliecreina o chininogeno ad alto peso molecolare (non associati a diatesi emorragica) Malattia di Von Willebrand Acquisite Somministrazione di Eparina Inibitori del Fattore VIII, IX, XI o XII Malattia di von Willebrand acquisito LAC (associato ad un fenotipo protrombotico)
Prolungato	Prolungato	Ereditarie Deficit di Protrombina (II), Fibrinogeno, Deficit di Fattore V o X Deficit Fattoriali combinati Acquisite Malattie epatiche Coagulazione intravascolare disseminata Eccessivo dosaggio di anticoagulante, avvelenamento da topicidi Deficit grave di Vitamina K Concomitante somministrazione di Eparina e Warfarin Somministrazione degli inibitori diretti della Trombina (Argatroban e Dabigatran) Somministrazione degli Inibitori diretti del Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) Somministrazione di Fondaparinux Inibitori della Protrombina, Fibrinogeno o fattori V e X Amiloidosi primaria associata a deficit di Fattore X

emorragica, in caso di chirurgia a rischio basso, in linea teorica non dovrebbero essere richiesti ulteriori esami. Se invece la storia personale o familiare e l'obiettività sono fortemente sospette, dovrebbe essere effettuata, oltre ai test di primo livello, anche una consulenza specialistica per identificare quei rari disordini che possono associarsi ad esami di coagulazione falsamente negativi (es. malattia di von Willebrand o pastrinopatie).^{1-3,10} L'approccio italiano come sancito dal documento Siset¹¹ (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi) raccomanda invece di effettuare prima di ogni intervento chirurgico, sia negli adulti che nei bambini, i test di primo livello (PT, aPTT ed emocromo). Questa scelta, pur con bassi gradi di evidenza (D, parere di esperti) riflette l'organizzazione del nostro Sistema Sanitario Nazionale che conferisce un basso costo a questo programma di screening, se confrontato con l'alto valore dato alla prevenzione del sanguinamento post-chirurgico.

Nella Figura 1¹² è riportato l'algoritmo diagnostico

per interpretare l'anamnesi e gli esami di primo livello volti a riconoscere una eventuale diatesi emorragica congenita misconosciuta.

Trattamento pre-operatorio nei pazienti con rischio emorragico identificato

Una volta identificata una diatesi emorragica, prima di ogni approccio chirurgico o manovra invasiva, dovrebbero essere messe in atto tutta una serie di misure volte a correggere il deficit fattoriale presente (Tabella 3).¹² Molti deficit vengono corretti mediante l'infusione di fattori plasmatici o ricombinanti, ma abbiamo a disposizione anche altri agenti emostatici utilizzabili nel management pre-chirurgico del paziente:¹²

- 1) Emoderivati: plasma, piastrine, crioprecipitato e fibrinogeno.
- 2) Farmaci ad azione pro-coagulante: Desmopres-

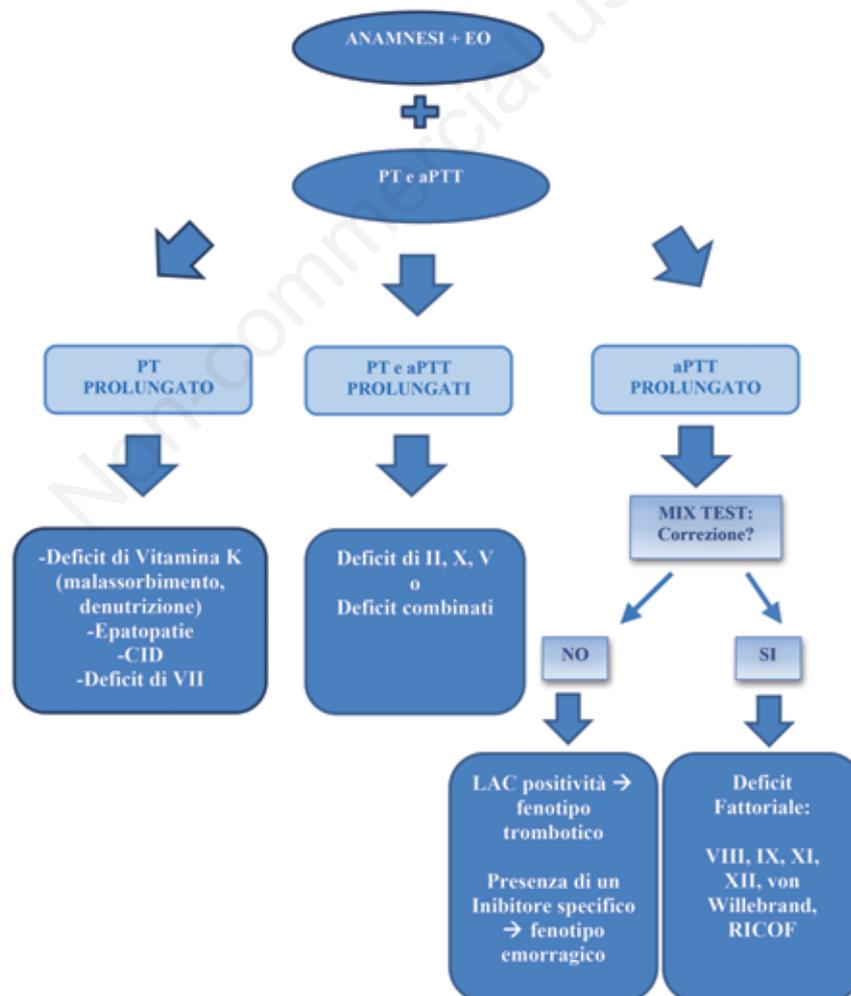


Figura 1. Algoritmo diagnostico.¹²

sina, antifibrinolitici (Acido Tranexamico e Acido ε-aminocaproico), vitamina K.

3) Concentrati dei fattori della coagulazione.

Emoderivati

Plasma

Il plasma rappresenta la frazione non cellulata del sangue. Viene separato dalla componente cellulare attraverso la centrifugazione del sangue intero con un volume tra i 200-300 ml. I preparati plasmatici devono essere trasfusi dopo scongelamento alla temperatura di 30-37°C.

Indicazioni

Il plasma è indicato per ripristinare i fattori della coagulazione in pazienti emorragici o chirurgici, soprattutto in caso di CID o che sono sottoposti a trasfusioni massive. Alcune linee guida raccomandano l'uso di plasma per valori di INR >1.5, tuttavia non esiste un dato di laboratorio che consenta di definire un cut-off preciso per la trasfusione. Nelle emorragie massive si tende a trasfondere il plasma nelle corrette proporzioni coi globuli rossi (1 ml: 1 ml), ma il plasma può essere utilizzato anche prima della chirurgia in caso di deficit che non hanno lo specifico fattore derivato (V, XI) o in caso di epatopatie croniche con valori di PT persistentemente prolungati (>3 sec). Il plasma invece non dovrebbe essere utilizzato in caso di deficit congeniti dei fattori della coagulazione, se è presente il

singolo fattore. Altre indicazioni sono rappresentate dal reverse del Warfarin, anche se in genere in quest'ambito il suo uso è stato soppiantato dai concentrati di complesso protrombinico, per la loro più rapida azione e per volumi più contenuti da infondere.

Dose

1 ml di plasma contiene circa 1 U di attività anti-coagulante. La somministrazione di 10-20 ml/Kg di plasma in genere determina un aumento dei livelli di fattori della coagulazione circolanti del 20-30%. Un supporto plasmatico di 15 ml/Kg determina però un carico di liquidi che in alcune situazioni può essere pericoloso. E' stato per questo commercializzato il "plasma di grado farmaceutico", che è un prodotto più purificato, che consente di veicolare un minor apporto di fluidi ed è gravato da un minor rischio di TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury).^{10,12,13}

Crioprecipitato

Viene raccolto dalla centrifugazione del plasma fresco. 10-15 ml di crioprecipitato contengono proteine ad alto peso molecolare come il fattore di von Willebrand, l'VIII, il fibrinogeno e il XIII. Come il plasma, il crioprecipitato viene conservato a -18°C e occorrono circa 30' per la sua preparazione.

Indicazioni

Il crioprecipitato è nato come fonte di fattore VIII per il trattamento dell'emofilia A, ma attualmente que-

Tabella 3. Approccio terapeutico pre-chirurgico nei pazienti con diatesi emorragica nota.^{12,23}

Tipo di deficit	Trattamento specifico
Deficit grave dei fattori della coagulazione (VIII, IX, XI)	Concentrati dei fattori carenti
Emofilia A lieve	DDAVP
Malattia di von Willebrand Tipo I Tipo II e III	DDAVP PCConcentrati dei fattori carenti
Afibrinogenemia/Disfibrinogenemia	Concentrati di Fibrinogeno e/o acido Tranexamico
Trombocitopenia >80 000/mmc 20-80 000/mmc <10 000/mmc	Rara l'emorragia La trasfusione piastrinica potrebbe risultare indicata La trasfusione di piastrine è indicata
Malattie epatiche Valori di PT >3 sec a più controlli	Plasma fresco congelato
Disfunzione piastrinica 1) Ereditaria deficit di secrezione deficit recettoriali (es. Bernard Soulier o Glanzmanns Tromboastenia) 2) Acquisita (tempo di emorragia >15 min o deficit grave tipo Glanzmanns) disordini mieloproliferativi paraproteinemie uremia	DDAVP Trasfusione piastrinica Trasfusione piastrinica Trasfusione piastrinica; Plasmaferesi Dialisi, DDAVP

sta indicazione è stata soppiantata dai fattori specifici, di origine plasmatica o ricombinanti. Rimane comunque una fonte di fibrinogeno per il trattamento dei deficit congeniti o acquisiti. In genere una unità di crioprecipitato può contenere fino a 80 U di VIII e più di 150 mg di fibrinogeno.

Dose

La seguente formula serve per calcolare la quantità di crioprecipitato da infondere: peso corporeo (Kg) x 0.2 = numero delle unità di crioprecipitato da dare per ottenere livelli di fibrinogeno tra 50 e 100 mg/dl. Nel trattamento dell'ipofibrinogenemia il crioprecipitato è indicato se non sono disponibili i concentrati di fibrinogeno.^{3,10,12}

Fibrinogeno

Il fibrinogeno è una glicoproteina sintetizzata a livello epatico in alte concentrazioni (1.5-4 g/L). Ha un'emivita intorno alle 100 ore e in caso di patologie epatiche o di sepsi, il suo turnover può essere accelerato. Il fibrinogeno è un substrato importante per i fattori della coagulazione e per l'aggregazione piastrinica, avendo un ruolo centrale nella formazione di un coagulo stabile. Bassi livelli plasmatici di fibrinogeno sono risultati predittivi di un aumentato rischio emorragico intra-operatorio in cardiocirurgia.¹⁴ Pertanto l'ottimizzazione della coagulazione attraverso l'infusione dei concentrati di fibrinogeno ha portato ad una riduzione del sanguinamento peri-operatorio e della richiesta trasfusionale, pur non modificando la mortalità di questi pazienti. Risultati promettenti sono stati osservati anche in traumatologia e ostetricia, tuttavia l'impiego dei concentrati di fibrinogeno in questi setting è supportato prevalentemente da studi osservazionali con importanti limitazioni metodologiche che non ne giustificano al momento un uso routinario.

I concentrati di fibrinogeno trovano invece indicazione nei deficit congeniti in cui livelli inferiori a 1 g/L o inferiori al 20-30% del normale sono ritenuti critici ed andrebbero ripristinati. Nei pazienti con ipofibrinogenemia acquisita, i livelli target di fibrinogeno plasmatico raccomandati in caso di emorragia sono compresi fra 1.5-2 g/L.^{3,10,12} L'impiego di questo medicinale plasma-derivato è in crescita nelle carenze acquisite grazie alla sua maggiore sicurezza, non solo infettivologica, e alla non necessità di compatibilità ABO con il ricevente, ma anche perchè garantisce la possibilità di effettuare una terapia sostitutiva con volumi assai inferiori rispetto al plasma fresco congelato e al crioprecipitato (200 ml per 4 grammi di fibrinogeno).^{12,13}

Dose

In generale le aziende farmaceutiche produttrici del concentrato di fibrinogeno raccomandano una

dose di 30-60 mg/Kg o 2-4 g in un paziente di 70 Kg. Questo dosaggio è in grado di incrementare i livelli di fibrinogeno di 1 g/L, anche se l'infusione dovrebbe essere correlata coi dati tromboelastografici ottenuti dai point of care (TEG-ROTEM) e col dosaggio di laboratorio (Clauss).^{12,13,15}

Piastrine

Le piastrine hanno una breve emivita e una volta raccolte durano solo 5 giorni.

Indicazioni

La trasfusione di piastrine risulta indicata come profilassi antiemorragica nei pazienti con grave piastrinopenia (<10 000/mmc piastrine) e per il trattamento dei sanguinamenti nelle forme severe o nei deficit qualitativi. La trasfusione piastrinica nell'ambito di massive trasfusioni o nella CID dovrebbe essere somministrata con lo scopo di riportare la conta piastrinica sopra le 50 000/mmc.^{16,17}

Dose

La trasfusione di una unità incrementa la conta piastrinica di 20-40 x 10⁹/L. La maggior parte delle piastrine vengono somministrate nella patologie onco-ematologiche (86%); nel 68% dei casi come profilassi del sanguinamento e nel 32% per trattare episodi di emorragia acuta. Altre indicazioni all'uso delle piastrine sono rappresentate dalla coagulopatia da diluizione, dai disordini qualitativi piastrinici (Tromboastenopia di Glanzmann) o in caso di disfunzione piastrinica indotta da farmaci. Le linee guida dell'ASA¹⁰ e dell'AABB (American Association of Blood Banks)¹⁸ propongono pur con bassi gradi di evidenza (D), il seguente approccio:¹⁶⁻¹⁹

- in caso di chirurgia non neuro-assiale il target piastrinico è >50 000/mmc;
- in caso di neurochirurgia di 80-100 000/mmc;
- in caso di anestesia neuroassiale viene suggerito di mantenere una conta piastrinica >75 000/mmc;
- in caso di posizionamento in elezione di cateteri venosi centrali viene richiesta una conta piastrinica di almeno 20 000/mmc.

Farmaci ad azione procoagulante

Sono agenti non emoderivati che possono essere utilizzati come prima linea nel controllo dell'emorragia o in preparazione alla chirurgia o alle manovre invasive.^{12,20}

Desmopressina

Viene utilizzata nella prevenzione e nel trattamento dell'emorragia correlata ai deficit congeniti o

acquisiti di alcuni fattori della coagulazione. La Desmopressina è un analogo dell'ormone antidiuretico (DDAVP: desamino-d-arginina-vasopressina) utilizzato come farmaco di scelta nel trattamento del diabete insipido centrale. E' in grado di aumentare i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione, in particolare del fattore di von Willebrand e dell'VIII. Inoltre la Desmopressina promuove l'adesione piastrinica all'endotelio. Il punto chiave dell'azione della Desmopressina è rappresentato dal diretto rilascio del fattore di von Willebrand. Questo è una proteina di adesione che indirizza le piastrine nel sito di danno vascolare, attraverso i multimeri ad alto peso molecolare, ed è essenziale per la formazione del tappo piastrinico. Inoltre a livello plasmatico il fattore di von Willebrand forma un complesso con l'VIII, proteggendolo dall'inattivazione e dalla sua clearance.¹²

Indicazioni

La Desmopressina è indicata nella forme di emofilia A lieve o nella malattia di von Willebrand soprattutto di tipo I (è segnalato un 20% di pazienti non responder al trattamento). Mentre nel von Willebrand di tipo 2B la Desmopressina sarebbe controindicata poiché può causare una transitoria trombocitopenia. La Desmopressina può anche essere utilizzata in alcune forme di von Willebrand acquisito o emofilia A acquisita, sia come controllo del sanguinamento, sia per ottimizzare l'emostasi in caso di procedure chirurgiche o invasive. Prima di poterla utilizzare però, se ne dovrebbe testare la risposta in condizioni ottimali.

Dose

La Desmopressina in genere si somministra diluita in soluzione salina ed infusa endovena in 30 min (preparazioni da 4 mcg/ml per l'uso endovenoso e 20 mcg/ml sia per l'uso endovenoso che sottocutaneo).¹² La dose ottimale per ottenere la massima risposta del fattore VIII e del von Willebrand è rappresentata da 0.3 mcgr/kg. Dopo un'ora dalla somministrazione si deve avere un picco plasmatico di VIII-von Willebrand di 3-5 volte superiore rispetto ai livelli basali, con una emivita variabile dalle 2-5 ore per il fattore VIII e 6-9 ore per il von Willebrand. La somministrazione sottocutanea allo stesso dosaggio produce un effetto simile, ma con un picco plasmatico che viene raggiunto più lentamente. Esiste anche la formulazione nasale (150 mcgr) che è però più difficile da gestire. In genere un singolo spray di 1.5 mg/ml per ciascuna narice può essere la dose appropriata in un adulto. La ripetizione della Desmopressina a brevi intervalli di tempo, può indurre il fenomeno della tachifilassi, portando ad un progressivo minor incremento dei livelli di VIII e von Willebrand con conseguente ridotta efficacia.

La Desmopressina è in genere ben tollerata anche

se in circa il 30% dei pazienti si possono avere degli effetti collaterali transitori e modesti, che vanno però segnalati prima di iniziare l'infusione: cefalea e flushing al volto possono comparire all'inizio e durare pochi minuti; una riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca richiedono un monitoraggio durante la fase di somministrazione. Più gravi, anche se più rari sono il sovraccarico di liquidi, un'iponatremia severa, convulsioni per l'effetto antidiuretico del farmaco ed infine anche eventi trombotici (in particolare infarto miocardico). Dovrebbe pertanto essere utilizzata con cautela nei bambini e negli anziani, soprattutto se con problematiche cardiovascolari o renali attive.^{12,20}

Antifibrinolitici

Sono rappresentati dall'acido tranexamico e dall'acido ϵ -aminocaproico. Entrambi inibiscono l'attivazione del plasminogeno in plasmina, bloccando la fibrinolisi e determinando una maggiore stabilità del coagulo. L'acido tranexamico risulta 10 volte più potente rispetto all'acido ϵ -aminocaproico per il suo legame più forte con la plasmina.^{12,20-22}

Indicazioni

Per il loro meccanismo d'azione gli antifibrinolitici vengono utilizzati nelle situazioni di esaltata iperfibrinolisi, sia localmente che per via sistemica. In particolare possono essere utilizzati sia per via topica, soprattutto nelle procedure odontoiatriche minori o per via sistemica nella prevenzione del sanguinamento chirurgico. Recenti studi^{21,22} hanno dimostrato che l'acido tranexamico è in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale, soprattutto nei pazienti che vengono sottoposti a chirurgia non elettiva (politrauma).

Dose

L'emivita degli antifibrinolitici è intono alle 2 ore. Questi possono essere somministrati endovena o per os. La dose raccomandata per l'acido tranexamico è di 0.5-1 g due-tre volte al di endovena per ottenere un blocco della fibrinolisi locale, mentre nelle forme emorragiche generalizzate si arriva anche a 1 g (15 mg/kg) ogni 6-8 ore. Nei trial sull'uso dell'acido tranexamico pre-operatorio, il dosaggio varia significativamente a seconda del tipo di chirurgia: nella cardiocirurgia la dose di carico oscilla da 2.5 a 100 mg/Kg mentre la dose di mantenimento varia da 0.25-4 mg/kg/h ogni 1-12 ore. La dose di acido tranexamico dovrebbe essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Come sintomi collaterali si possono avere manifestazioni gastroenteriche (nausea, vomito, dolore addominale e diarrea), cefalea e convulsioni per i dosaggi elevati. In alcune categorie di pazienti ad elevato carico trombotico (anamnesi positiva per pregressi

eventi, età superiore ai 60 anni, sesso femminile, chirurgia traumatologica di anca, chirurgia oncologica) l'acido tranexamico può indurre uno stato di ipercoagulabilità e pertanto prima del suo utilizzo, viene suggerito un attento bilancio del rischio-beneficio.¹²

Vitamina K

È una vitamina liposolubile che non viene sintetizzata, ma deve essere introdotta attraverso gli alimenti e attraverso la sintesi da parte della flora batterica intestinale. Esistono due forme di vitamina K: K1 (fillochinone, fitomenadione) è sintetizzata dalle piante ed è contenuta nelle verdure verdi. La K2 (menachinone) è la forma di deposito animale. La vitamina K attiva i fattori II, VII, IX e X.¹²

Indicazioni

Profilassi nei neonati dopo il parto. Negli adulti le cause di deficit di vitamina K sono principalmente rappresentate dalle malattie epatiche croniche, dalla sindrome dell'intestino corto, dalle malattie infiammatorie intestinali, dalle forme di ostruzione biliare, con conseguente ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili, terapie antibiotiche prolungate, farmaci dicumarolici.

Dose

La vitamina K può essere assunta per os o per via parenterale (intramuscolo, sottocute o endoven). Nei pazienti trattati con dicumarolici esistono diversi schemi per "reversare" con vitamina K l'effetto anticoagulante di questi farmaci e può essere indicata in caso di procedure chirurgiche in urgenza o in caso di sanguinamento. La vitamina K aumenta l'attività dei fattori della coagulazione nell'arco di 8-16 ore e questo può essere sufficiente per intervenire senza necessità di somministrare i concentrati di complesso protrombinico.

Gli effetti collaterali sono modesti e dipendono dalla via di somministrazione del farmaco. La somministrazione orale talora non ne garantisce un completo assorbimento, mentre la somministrazione intramuscolare può portare a possibile formazione di ematomi. Infine la via endovenosa può causare reazioni allergiche-anafilattiche e questo effetto può essere evitato con la diluizione in soluzioni saline da infondere nell'arco di 30 minuti.

Concentrati dei fattori della coagulazione

I concentrati dei fattori della coagulazione rappresentano una valida opzione per il trattamento per operatorio del paziente con deficit noto.^{9,12} Questi prodotti possono essere di origine plasmatica o ricombinati e

vengono utilizzati con diversi schemi posologici, in base al tipo di procedura da effettuare e in base anche alla risposta in vivo, in precedenza testata. Nel caso di deficit in cui manca il fattore carente, si utilizzano il plasma fresco per il deficit di fattore V e XI, e i concentrati di complesso protrombinico per i deficit di fattore II e X.²³ Il rischio connesso all'uso dei fattori della coagulazione è quello della trasmissione virale e pertanto i pazienti dovrebbero essere immunizzati almeno verso il virus dell'epatite B. Inoltre si possono sviluppare degli anticorpi neutralizzanti i fattori stessi della coagulazione. In particolare nell'emofilia A circa il 29% dei pazienti possono sviluppare questi anticorpi che compaiono a seguito di una esposizione prolungata al fattore (superiore a 10 giorni). Circa il 10% di questi anticorpi sono a basso titolo e transitori e non alterano l'efficacia del trattamento. Tuttavia un alto titolo anticorpale può rappresentare un problema prima della chirurgia, soprattutto se non è noto. Questo può essere riscontrato per il mancato incremento dei livelli fattoriali, dopo l'infusione. Per tale motivo nei pazienti emofilici gli inibitori dovrebbero essere sempre testati prima della chirurgia, sia prima che dopo l'infusione del fattore.^{9,23} Nei pazienti che hanno sviluppato l'inibitore e che necessitano di una chirurgia urgente, è possibile il trattamento con agenti bypassanti, come il fattore VII ricombinante o il FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity).

Dose

In assenza di inibitore, ciascuna unità di VIII pro Kg di peso corporeo infuso endovena aumenta i livelli plasmatici di VIII di circa 2 U/dl, mentre invece l'incremento per il fattore IX è di 1 U/dl. L'emivita dell'VIII è di 8-12 ore, mentre l'emivita del IX è di 18-24 ore. In ogni caso i livelli di fattore dovrebbero essere sempre testati 15 minuti dopo l'infusione, al fine di verificare la correttezza della dose calcolata.²³⁻²⁵

- 1) Esempio di calcolo per il fattore VIII:
50 Kg x 40 U/dl (livello desiderato per la procedura chirurgica) x 0.5 → 1000 U
- 2) Esempio di calcolo per il fattore IX:
50 Kg x 40 U/dl (livello desiderato per la procedura chirurgica) x 1.25 (adulto) o 1.43 (bambino) → 2500 U nell'adulto e 2860 U nel bambino.

La durata del trattamento dipende dalla severità e dalla natura del tipo di diatesi emorragica presente, oltre che dal tipo di chirurgia o procedura da effettuare. Per esempio nell'emofilia A grave per la chirurgia maggiore i livelli di VIII richiesti sono del 80-100% per una durata di 10-14 giorni. Una emorragia eccessiva potrebbe infatti compromettere il risultato della chirurgia (soprattutto se neurochirurgia o oftalmica), o se l'emostasi locale è difficoltosa (es tonsillectomia) o ancora se il sanguinamento è frequente come complicanza prevista per quella procedura (chi-

Tabella 4. Management pre-chirurgico in caso di diatesi emorragica congenita nota.²³

	Emofilia Avon Willebrand*	Emofilia B	VII VIIr	X e II (PCC)	XI, V (Plasma)	XIII (conc. plasmatico)
Chirurgia maggiore	Livelli desiderati durata (U/dl) (g)	Livelli desiderati durata (U/dl) (g)				
Pre-operatorio			30 mcgr/Kg ogni 6 ore	30 U/Kg	15-20 ml/Kg	20 U/Kg
Post-operatorio	80-100 60-80 1-3 40-60 4-6 30-50 7-14	60-80 40-60 1-3 30-50 4-6 20-40 7-14				
Chirurgia minore ^o	Livelli desiderati durata (U/dl) (g)	Livelli desiderati durata (U/dl) (g)				
Pre-operatorio			10-15 mcgr/kg	20 U/Kg	15 ml/Kg	10 U/Kg
Post-operatorio	50-80 30-80 1-5	50-80 30-80 1-5				

*Nelle forme di Von Willebrand di tipo 1 lievi, è utilizzabile anche la Desmopressina precedentemente testata, alla dose di 0.3 mcgr/Kg; ^oil basso rischio chirurgico è rappresentato dalle manovre endoscopiche, dalle biopsie cutanee, dai drenaggi di ascessi. A rischio intermedio è tutta la chirurgia artroscopica e laparoscopica (ernia, colecistectomia, appendicectomia), le varicectomie, la tonsillectomia o adenoidectomia per la quale deve essere comunque fatta una valutazione accurata.

urgia prostatica, by pass coronarico). Il paziente dovrebbe essere informato e concordare il tipo di approccio pre-chirurgico, vista la necessità di infondere emoderivati.²³

Nel deficit di FVII, in occasione di intervento chirurgico maggiore, la soglia proposta per la terapia sostitutiva con concentrato è il 10% del livello plasmatico normale.

Il fattore VII ricombinante è il trattamento di scelta per il deficit congenito; se questo non è disponibile, il concentrato plasmatico di FVII è preferito rispetto all'impiego dei concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori, a causa del loro potenziale effetto protrombotico.²³

Nei pazienti con deficit congenito di FVII candidati ad interventi di chirurgia maggiore, si suggeriscono in genere 15-30 µg/kg ogni 4-6 ore, per un minimo di tre dosi.

Non ci soffermeremo sull'analisi dettagliata dei vari fattori, che sono oggetto di trattazione specialistica, ma lasceremo alla Tabella 4 una spiegazione schematica dei principali prodotti in commercio e delle loro modalità di somministrazione, dosaggi e timing in base alla tipologia del deficit presente e al tipo di chirurgia da affrontare.^{9,23}

Conclusioni

Nella valutazione preoperatoria si raccomanda un'accurata anamnesi clinica personale e familiare orientata a rilevare un eventuale rischio emorragico. E' fondamentale ottenere informazioni anche sulla terapia farmacologica e sull'assunzione di prodotti da banco o d'erboristeria. L'anamnesi completa e l'esame obiettivo del paziente sono infatti ritenuti più indicativi di rischio di sanguinamento peri-operatorio ri-

spetto alla valutazione isolata dei test coagulativi, tanto che le principali linee guida anestesilogiche americane ed europee suggeriscono l'esecuzione di emocromo, PT e aPTT solo in caso di intervento chirurgico o manovra invasiva ad elevato rischio emorragico. In presenza di un'anamnesi positiva, viene invece raccomandata una consulenza specialistica per l'esecuzione dei test di secondo livello. In molte realtà italiane l'internista rappresenta proprio l'esperto in emostasi, in grado di fare da "trait d'union" fra chirurgo ed anestesista, ottimizzando la diagnostica e la terapia delle sindromi emorragiche e migliorando di conseguenza anche l'outcome chirurgico.

Bibliografia

1. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2008;140:496-504.
2. Routine preoperative tests for elective surgery. nice.org.uk/guidance/ng45. NICE guidelines, 5 April 2016.
3. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, et al. Guidelines for preoperative evaluation of the adult non-cardiac surgery patient; The Task Force on Preoperative Evaluation of the Adult Patient of the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology 2011;28:684-722.
4. Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation: wich tests, if any? Blood 1983;61:229-231.
5. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2011;8:2063.
6. Tosetto A, Castaman G, Plug I, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. J Thromb Haemost 2011;9:1143.

7. Lee A, Chui PT, Aun CS, et al. Incidence and risk of adverse perioperative events among surgical patients taking traditional Chinese herbalmedicines. *Anesthesiology* 2006;105:454-461.
8. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, et al. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006;12(suppl 3):36-75.
9. Baker R. Pre-operative hemostatic assessment and management. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:45-53.
10. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122:241-00.
11. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedure: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2009;124:e6-e12.
12. Marcucci CE and Schoettker P. Perioperative Hemostasis. *Coagulation for Anesthesiologist* 2015.
13. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
14. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91.
15. Briggs C, Guthrie D, Hyde K, et al. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol* 2008;142:904-15.
16. British Committee for standards in haematology, blood transfusion task force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
17. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2009;124:e13-e18.
18. Kaufman R, Djulbergovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet Transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205-2013.
19. Harrop-Griffiths W, Cook T, Gill H, et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. *Anaesthesia* 2013;68:966-972.
20. Ozier Y. Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:107-19.
21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD001886.
22. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:3054-3067.
23. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
24. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000;6:1-10.
25. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008;14:671-84.

La gestione perioperatoria o periprocedurale della terapia anticoagulante-antiaggregante in elezione e in urgenza

Andrea Fontanella,¹ Roberta Re²

¹Dipartimento di Medicina e P.S., Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; ²Dipartimento di Medicina Interna II, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

Il problema

Si stima che in Italia circa 700.000-1.000.000 di persone assumano un anticoagulante orale e di questi pazienti circa un quarto avrà necessità di sospendere tale terapia per affrontare un intervento chirurgico o una procedura diagnostica invasiva.¹

Le caratteristiche cliniche di questi pazienti, però, sono difficilmente omogenee, infatti è possibile trovarsi di fronte a pazienti che assumono antivitamina K (AVK), pazienti in terapia antiaggregante singola o doppia (DAPT) e pazienti in terapia con anticoagulanti diretti (DOAC). Ci sono poi differenze se ci si trova di fronte ad un intervento chirurgico in elezione (o programmato) piuttosto che a un'urgenza differibile o un'emergenza. A questo va aggiunta la necessaria valutazione del rischio trombotico ed emorragico individuale del paziente che va confrontato con quello della procedura chirurgica o diagnostica.

Gli approcci possibili sono quindi molteplici: terapia sospesa e ripresa nel post chirurgico (es pazienti a basso rischio trombotico), terapia sospesa e somministrazione di eparina a scopo profilattico nel post chirurgico, terapia proseguita indipendentemente dalla procedura (procedure a basso/nulla rischio di sanguinamento), sospensione della terapia utilizzando la "bridge therapy" nella stretta fase perichirurgica/periprocedurale.

Per Bridge therapy si intende la sospensione della terapia anticoagulante in prossimità di un intervento/procedura e la sua sostituzione, per un periodo di tempo definito, con eparina a basso peso molecolare (LMWH).

L'efficacia e la sicurezza della bridge therapy sono state ampiamente studiate in letteratura; si stima che la riduzione del rischio relativo di tromboembolia varia dal 66% all'80% in relazione alla indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO); il sanguinamento con la bridge therapy è numericamente superiore in coloro che hanno fatto il bridging ma viene percepito come meno rischioso rispetto alla trombosi. Il tromboembolismo venoso è fatale nel 5-10% dei casi mentre la trombosi arteriosa è fatale addirittura nel 20% dei casi e causa disabilità nel 50-70% dei casi. Solo il 9-13% dei sanguinamenti maggiori, invece, è fatale e raramente crea disabilità.^{2,3}

Di fondamentale importanza è conoscere la tempistica delle possibili complicanze, infatti il rischio di sanguinamento post chirurgico è superiore nelle prime ore del post intervento (24-48 h) mentre il rischio trombotico è progressivo e cumulativo; nello specifico quello venoso è maggiore dopo la prima settimana mentre quello arterioso è più precoce, generalmente entro la prima settimana, è possibile, pertanto, iniziare la terapia anticoagulante quando il rischio emorragico si è ridotto adeguatamente.⁴⁻⁶

Quando è possibile non sospendere la terapia anticoagulante

Esistono interventi e procedure a così basso rischio emorragico che non necessitano della sospensione della terapia anticoagulante, è importante, però, che se il paziente sta assumendo AVK questo non sia sovradosato (meglio ancora avere un INR nella parte inferiore del range terapeutico) o se sta assumendo i DOAC che effettui interventi o procedure a valle dell'assunzione ovvero a 12 ore o a 24 ore dalla precedente dose (a seconda se farmaco in mono o doppia somministrazione). È necessario ricordare che ogni decisione va contestualizzata nel paziente che dobbiamo trattare, per cui se il paziente avesse manifestato episodi emorragici spontanei, fosse un emopatico, avesse assunto anti infiammatori o sviluppato un'insufficienza renale sarebbe opportuno effettuare una valutazione più attenta e pru-

Corrispondente: Roberta Re, Dipartimento di Medicina Interna II, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia.
E-mail: roberta.re@tin.it

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

©Copyright A. Fontanella e R. Re, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):131-138

dente anche per procedure ad apparente basso rischio di sanguinamento.⁷

Tra le procedure che non necessitano di sospensione troviamo quelle odontoiatriche non complicate, esami endoscopici non operativi, interventi oculistici che non prevedano anestesia sulla camera posteriore e alcune procedure dermatologiche.

Procedure ad aumentato rischio emorragico - pazienti in AVK

Se il paziente e la procedura sono a rischio emorragico la terapia anticoagulante dovrà necessariamente essere sospesa e la decisione riguardo ad una terapia perichirurgica con LMWH dipenderà dal rischio trombotico del paziente ovvero dal motivo per cui aveva intrapreso la terapia anticoagulante. Se il rischio trombotico è moderato o basso potrà essere sufficiente somministrare dosi profilattiche di eparina mentre se il rischio è elevato sarà necessario utilizzare dosi sub-terapeutiche ovvero circa il 70% della dose completa.

Questo approccio è risultato più sicuro nei pazienti a maggior rischio emorragico ma adeguatamente efficace anche nei pazienti ad alto rischio trombotico come stato recentemente dimostrato nelle valvulopatie.⁸

È di fondamentale importanza valutare la reale necessità di effettuare la bridge therapy in quanto è stato dimostrato che non riduce in modo significativo la modesta quantità di eventi cardiovascolari che complicano il perichirurgico ma per contro aumenta di circa 5 volte il rischio di sanguinamenti e di circa 3,5 volte il rischio di sanguinamenti maggiori, per cui la bridge therapy in pazienti che non sono considerati ad alto rischio tromboembolico e che affrontano procedure a rischio di sanguinamento deve essere evitata.⁹

Lo studio randomizzato BRIDGE Trial ha dimostrato ulteriormente che i pazienti che affrontavano l'intervento con la sospensione degli AVK senza effettuare il bridging con dalteparina avevano un numero di eventi trombotici analogamente molto basso (circa lo 0,3%) ma un incidenza di sanguinamenti maggiori dell'1,3% rispetto al 3,2% di coloro che avevano fatto la bridge therapy (rischio relativo 0,41; 95% CI, 0,20-0,78; P=0,005 per la superiorità); sulla scorta di tali dati le linee guida di CHEST suggeriscono di utilizzare la bridge therapy nei pazienti con valvulopatie meccaniche, fibrillazione atriale (FA) e tromboembolismo venoso (VTE) ad alto rischio mentre sconsigliano la bridge se il paziente è a basso rischio.¹⁰

Procedure ad aumentato rischio emorragico - pazienti in DOAC

I DOAC hanno caratteristiche peculiari in quando sono dotati di un rapido on set di azione e di un pronto

ripristino dei valori emocoagulativi alla loro sospensione, in virtù della loro breve emivita che rende pressoché inutile la bridge therapy;¹¹ è sempre importante ricordare però che l'emivita del farmaco, che consente un accesso in sicurezza agli interventi chirurgici, viene influenzata da alcune caratteristiche del paziente, in primis la funzione renale.

In relazione alla possibile variazione farmacocinetica individuale dei DOAC e non disponendo di test di laboratorio così sensibili e specifici da poter correlare la presenza o meno del farmaco ad una concentrazione ematica così bassa da poter consentire un intervento chirurgico in completa sicurezza, per un certo periodo era stato comunque proposto un approccio con bridge per i pazienti a rischio di sanguinamento almeno moderato, sospendendo i DOAC cinque giorni prima dell'intervento.¹² Successivamente è stata proposta la sospensione di DOAC 5 giorni prima nei pazienti a moderato/alto rischio trombotico o emorragico embricando con LMWH da sospendere in prossimità dell'intervento mentre i pazienti a basso rischio sospendevano il farmaco da 1 a 5 giorni prima dell'intervento in base al tipo di farmaco, del rischio di sanguinamento del paziente e del rischio emorragico chirurgico senza effettuare bridge therapy.¹³

Bisogna arrivare al 2016 per evidenziare come, per tutte le classi di rischio trombotico ed emorragico, nei pazienti in terapia con i DOAC non sia necessaria la somministrazione di bridge therapy.¹⁴

I dati dei trial clinici RELY, ROKET AF e ARI-STOTLE hanno evidenziato come la sospensione dei DOAC nel perichirurgico non fosse gravata da un numero eccessivo di eventi trombotici o emorragici,^{3,14,15} ed i dati real life come riportato nel registro DRESDEN¹⁶ ci sottolineano come quasi l'80% delle procedure avvenga con la sola interruzione dei DOAC, mentre non si evidenzia alcuna differenza nella quota di eventi trombotici tra chi aveva sospeso la terapia e basta e chi l'aveva sospesa a favore di una bridge therapy; i fattori di rischio più significativi riguardo al rischio di avere un evento trombotico sono risultati il diabete e l'affrontare procedure maggiori, mentre i pazienti che avevano effettuato bridge avevano sviluppato un maggior numero di complicanze emorragiche (2,7%, 95%CI: 1,1-5,5 rispetto ai non-bridge 0,5%, 95%CI: 0,1-1,4%, P=0,010); i fattori di rischio indipendenti per le complicanze emorragiche sono stati la bridge therapy e l'aver affrontato interventi di chirurgia maggiore.

Come gestire i DOAC nel perichirurgico?

Il timing di sospensione e di ripresa dei DOAC nel perichirurgico è strettamente correlato al tipo di DOAC, alla funzione renale del paziente e al rischio chirurgico periprocedurale. Generalmente si sospende

il tempo corrispondente a 2-3 volte l'emivita del farmaco dall'ultima assunzione alla procedura a basso rischio di sanguinamento. Per le procedure ad alto rischio emorragico è invece necessario sospendere il farmaco per il tempo corrispondente a 4-5 volte la sua emivita, questo per permettere di affrontare l'intervento in sicurezza, con una quota farmacologica residua assente o molto bassa (3-6%).^{14,17}

Sicuramente non passerà inosservato il fatto che questi tempi di sospensione sono leggermente differenti rispetto a quelli dati come indicazione dalle linee guida dell'EHRA.¹⁸ Giova anzitutto ricordare che i tempi consigliati in tale documento erano i tempi minimi necessari per la sospensione (infatti il timing era indicato come maggiore o uguale) ma soprattutto alcuni autori più recentemente hanno evidenziato come la funzionalità renale fosse un parametro di indubbia importanza ma non l'unico da tenere in considerazione per il rischio emorragico, ponendo particolare attenzione a piastrinopenie e piastrinopatie, età avanzata, alterata funzionalità epatica, basso peso ecc.¹⁹

A dare ulteriore credito a quanto appena affermato è di indubbio supporto un lavoro tratto dal registro START sul dosaggio ematico dei DOAC in pazienti con FA nel real life. In esso si era evidenziata una spiccata variabilità inter e intra individuale con una modesta correlazione con la funzionalità renale (leggermente più evidente con dabigatran in virtù della sua spiccata escrezione renale), per cui gli autori nelle conclusioni consigliano cautela nell'utilizzare la funzionalità renale come unico parametro per stimare la quota residua di farmaco in circolazione (Tabella 1).²⁰

Quale ruolo per le LMWH con i DOAC

Con l'avvento dei DOAC è innegabile che il ruolo delle LMWH si sia nettamente ridimensionato ma esistono sicuramente degli ambiti in cui il loro utilizzo si rivela indispensabile; tra questi sicuramente la possibilità di effettuare una profilassi anti trombotica nelle prime ore del post chirurgico (dopo 6-8 h) se il paziente è ad alto rischio tromboembolico (es immobilizzato) ed in attesa di riprendere il DOAC circa 48-72 ore dopo l'intervento oppure se l'intervento chirurgico prevede difficoltà ad assumere farmaci per os o è presente ileo e quindi non è affidabile l'assorbimento orale dei farmaci.²¹

Quando riprendere la terapia antitrombotica nel post chirurgico?

Il rischio di sanguinamento periprocedurale dipende dal timing di ripresa della terapia anticoagulante, dal tipo di intervento effettuato, dalle eventuali complicazioni chirurgiche e dall'anticoagulante usato; ovviamente a tutto ciò si aggiungono le eventuali problematiche correlate al rischio emorragico già presenti prima dell'intervento chirurgico (ad esempio piastrinopenie/patie, disturbi della coagulazione, epatopatie). Da qui l'importanza della corretta tempistica di re-inizio della terapia anticoagulante.

Per quanto riguarda gli antivitaminati K generalmente essi possono essere reintrodotti il giorno dell'intervento in virtù della loro latenza di risposta e consentendo quindi una finestra temporale in cui il

Tabella 1. Tempi di sospensione perichirurgica in base a rischio emorragico periprocedurale e funzionalità renale.

	DABIGATRAN				APIXABAN	EDOXYBAN	RIVAROXABAN	
Clearance creat ml/min	≥80	50-80	30-50	15-30	≤15	≥30	15-30	<15
EMIVITA	13	15	18	27	30?	6-15	API 17 EDO 17 RIVA 9	API 17 EDO 10-17 RIVA 13
SANGUINAMENTO PROCEDURALE								
BASSO	≥24h	≥36h	≥48h	≥72h	≥96, eseguire dTT, non ci sono dati	≥24h	≥36h	≥48, considerare dosaggio anti fatt Xa, non ci sono dati
ALTO, INTERMEDIO (O INCERTO)	≥48h	≥72h	≥96h	≥120h	Non ci sono dati, dosare dTT	≥48h	≥72h Non ci sono dati, misurare livello anti fattXa	

Modificata da Doherty J. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2016;10.1016/j.jacc.2016.11.024.

farmaco non incrementa il rischio emorragico; la dose da somministrare è quella abituale senza la necessità di una dose di carico;^{10,22} questo tipo di approccio è ottimale per i pazienti a rischio trombotico lieve o moderato. Se il paziente ha un rischio trombotico elevato è opportuno prendere in considerazione l'utilizzo di bridge con eparina e se il paziente è anche ad elevato rischio emorragico è opportuno mettere in atto delle strategie per minimizzare il rischio di sanguinamento tipo utilizzare le LMWH a dosi profilattiche o intermedie.^{8,22} Particolare cautela andrà usata per evitare di somministrare LMWH e AVK già in range terapeutico, in quanto la doppia somministrazione di anticoagulanti incrementa nettamente il rischio emorragico, come dimostrato anche nel BRIDGE trial in cui la maggior parte dei sanguinamenti avveniva intorno al 7 giorno ed in coloro che avevano praticato bridge therapy.^{22,23}

Per quanto riguarda il timing di inizio della bridge therapy si può iniziare dopo 24 ore se la procedura chirurgica è a basso rischio emorragico oppure a 48-72 ore se la procedura è a rischio emorragico elevato.

Il ripristino della terapia con i DOAC avviene, come già sopra specificato, generalmente senza necessità di instaurare una bridge therapy ma tenendo conto del rischio emorragico, in quanto se questo è basso i DOAC possono essere somministrati con la stessa tempistica delle LMWH nei pazienti che assumono AVK, ovvero 24 ore dopo la chirurgia se invece è alto è opportuno attendere 48-72 ore dopo l'intervento.

Dosi di DOAC nel postchirurgico: è possibile usare dosi ridotte?

Già nel 2012 era stato proposto un approccio più precoce di ripresa della terapia anticoagulante a dosi ridotte per minimizzare il rischio emorragico e con l'obiettivo di conferire comunque una protezione anti-trombotica. Le dosi proposte sono per dabigatran 75 mg la sera stessa della procedura o il mattino dopo in attesa di poter raggiungere il prima possibile la dose "piena", di solito a 48-72 ore. Per il rivaroxaban suggeriti 10 mg, anche se per tale dose i dati in letteratura riguardano principalmente la profilassi post chirurgia ortopedica maggiore; pochi dati sono al momento disponibili per quanto riguarda apixaban ed edoxaban. È inoltre importante ricordarsi di ottimizzare la dose anche in relazione alla possibile variazione nel postchirurgico della funzionalità renale.^{24,25}

È importante ricordare che in una particolare classe di pazienti, ovvero i portatori di sondino da nutrizione o PEG, è possibile somministrare le compresse polverizzate di apixaban e rivaroxaban.²⁶⁻²⁸

Come quantizzare il rischio trombotico?

Il rischio trombotico si manifesta sia sul versante arterioso, con ictus ed embolia sistemica, sia sul versante venoso con le manifestazioni del TEV. I motivi per cui più frequentemente viene prescritta una terapia anticoagulante sono la fibrillazione atriale, il TEV e le valvulopatie meccaniche.

È importante saper distinguere le differenze di rischio trombotico all'interno di ciascun gruppo in quanto le terapie possono essere differenti.

Per quanto riguarda la FA lo score CHADS2 o CHA2DS2VASc indentificano pazienti ad alto (CHADS2 >5 o CHA2DS2VASc >4), moderato e basso rischio in base al rischio annuo di stroke o embolia sistemica.

Per quanto riguarda il TEV si considera ad alto rischio un episodio entro 3 mesi o un TEV idiopatico o recidivato, a rischio intermedio tra 3 e 12 mesi mentre a basso rischio un evento oltre 12 mesi.

Riguardo alle valvulopatie una protesi mitralica meccanica di vecchia generazione o una protesi aortica con altri fattori di rischio (es FA) oppure uno stroke o TIA recente sono le categorie a maggior rischio.

È necessario ricordare che, un paziente che ha manifestato un recente (entro 3 mesi) stroke o TIA o embolia sistemica deve sempre essere ritenuto ad alto rischio come i pazienti con CHA2DS2VASc >7, questi pazienti a meno che non sussista un rischio emorragico altissimo dovranno effettuare bridge therapy (Tabella 2).²⁶

Come quantizzare il rischio emorragico?

È necessario tenere presenti più fattori:

- il sito chirurgico e il rischio emorragico proprio dell'intervento (ch. oncologica, ch. vascolare, neuro o cardiocirurgia)
- la dose di anticoagulante (bridge a dose profilattica o piena, per i DOAC mono o doppia somministrazione giornaliera)
- i tempi di somministrazione (+ o - in prossimità dell'intervento)
- le caratteristiche clinico laboratoristiche dei pazienti (epatopatia, emopatia, uso di FANS, basso peso, insufficienza renale cronica)
- sito di sanguinamento (ad es. sanguinamenti "minori" possono avere esiti devastanti se intracranici o intramidollari).

Il rischio di sanguinamento è stato in passato definito alto, basso o intermedio ma spesso il termine intermedio generava confusione riguardo all'atteggiamento terapeutico da conseguire, più recentemente è stato proposto di suddividere il rischio in 1) nessun rischio o minimo 2) rischio basso 3) rischio non

quantizzabile 4) rischio intermedio alto. Questa classificazione deriva dal fatto che non c'è concordanza in letteratura sul rischio di alcune procedure (es isterectomia) ma poiché anche il rischio dubbio o non quantizzabile può essere difficile da interpretare è di fondamentale importanza contestualizzare l'intervento discutendone con il chirurgo (un medico più esperto avrà maggior cura dell'emostasi locale rispetto ad un medico meno esperto) e se non è possibile approssimare correttamente il rischio ci si deve comportare come con le procedure ad alto rischio.²⁶ In senso assoluto vengono definite procedure chirurgiche ad alto rischio quelle che comportano un rischio di sanguinamento maggiore a 2 giorni dall'intervento $\geq 2\%$.¹⁴

Esistono in letteratura degli score di rischio emorragico come l'HASBLED²⁹ o l'IMPROVE che, sebbene abbiano dimostrato una qualche utilità nel predire il rischio emorragico nel periodo perichirurgico, necessitano comunque di tenere in conto alcune caratteristiche cliniche che non sono in loro contemplate (ad es. pregresso sanguinamento, valore di INR oltre il range terapeutico o anamnesi di pregresso sanguinamento con procedure analoghe); inoltre la loro validazione è stata attuata essenzialmente nel paziente con patologia medica.

Di sicuro interesse la valutazione nel perichirurgico del BleedMAP score che, con un semplice punteggio, suddivide in 3 classi con rischio incrementale i pazienti mediante l'utilizzo di 4 items: storia di pregresso sanguinamento (Bleed), valvulopatia mitralica meccanica (M), cancro attivo (A), piatrinopenia (P); la differenza di rischio tra la classe 1 e la 3 è di circa 10 volte.³⁰

Peculiarità della chirurgia d'urgenza

Le problematiche della chirurgia d'urgenza nascono dal tipo di intervento chirurgico e dal motivo

per cui deve essere effettuato, oltre al tipo di urgenza/emergenza. Ciò è di rilievo poiché è difficilmente quantizzabile la dose del farmaco presente nell'organismo per quanto riguarda i DOAC, nei pazienti in AVK, invece, la criticità è correlata alla lunga durata dell'effetto e alla possibile necessità di somministrazione di terapia di supporto per ri-coagulare parzialmente o totalmente il paziente (con plasma fresco, concentrati complesso protrombinico).

Se possibile, sarebbe opportuno differire l'intervento di 12-24 ore altrimenti valutare il rischio emorragico del paziente, quello dell'intervento chirurgico stesso e della quota di farmaco in circolo.

La normalizzazione di PT e aPTT non garantiscono il completo ripristino della coagulazione e non possono essere utilizzati come strategia di completa sicurezza per effettuare l'intervento chirurgico.

Il normale valore del dosaggio di dTT o l'attività dell'inibitore del fattore Xa possono aiutare nell'evidenziare l'assenza del farmaco in circolazione; se invece il dosaggio risulta alterato può essere difficile comprendere la quantità di farmaco in circolo in quanto gli estremi del range di picco e di valle spesso si sovrappongono e non è ancora noto il valore che corrisponde alla dose di farmaco nel sangue considerata sicura per accedere all'intervento.

Di routine non si raccomanda la somministrazione di plasma fresco congelato, PCC, fatt VII attivato o antidoto (per il dabigatran); essi devono essere utilizzati per una emorragia maggiore o per arrestare l'emorragia in corso dell'intervento chirurgico o per intervento ad altissimo rischio emorragico.¹³

Terapia antiaggregante

I pazienti affetti da cardiopatia ischemica spesso sono in doppia terapia antiaggregante.

Tabella 2. Stratificazione del rischio trombotico in relazione ai vari fattori di rischio.

Rischio	Valvole cardiache meccaniche	Fibrillazione atriale	Tromboembolismo venoso
Alto	Mitraliche Aortica di vecchia generazione o con altri fattori rischio (FA) Recente stroke o TIA (<6 mesi)	CHADS2 ≥ 5 CHA2DS2VASc ≥ 4 Stroke o TIA recente (<3 mesi) Cardiopatia valvolare reumatica	TEV recente (<3 mesi) TEV recidivante e/o idiopatico TEV e cancro
Intermedio	Valvulopatia aortica bileaflet più una delle seguenti: FA, stroke o TIA pregresso, ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, età >75	CHADS2 3-4 CHA2DS2VAS 2-4	TEV pregresso (tra 3 e 12 mesi) TEV idiopatico
Basso	Valvulopatia aortica senza altri fattori di rischio	CHADS2 0-2 CHA2DS2VASC 0-12	

Modificata da Jaffer LG ACCP 2012.

Clopidogrel è antiaggregante più “potente” di aspirina (ASA), per cui spesso si sospende clopidogrel a favore di ASA che nei pazienti in profilassi secondaria è considerata life-long. La sospensione di entrambi è da tenere in considerazione nei pazienti a basso rischio trombotico e ad alto rischio emorragico.

I pazienti in doppia antiaggregazione, per un precedente posizionamento di stent, che, nel periodo della riendotelizzazione, devono essere sottoposti a intervento chirurgico, devono proseguire con la doppia antiaggregazione (tale indicazione valida per la chirurgia toracica, addominale, vascolare, ortopedica, chirurgia generale e in caso di procedure endoscopiche e biottiche).³¹

Si profilano i seguenti atteggiamenti:

- 1) Evitare rivascularizzazione miocardica: se cardiopatia stabile
- 2) Rivascularizzare senza usare stent
- 3) Selezionare il tipo di stent: stent metallico (BMS) necessita di più breve antiaggregazione rispetto a stent medicato (DES)
- 4) Dilazionare la chirurgia dopo l’impianto di stent: 6 settimane dopo BMS, 1 anno dopo DES
- 5) Continuare la doppia antiaggregazione o sospenderla parzialmente solo per breve periodo:
 - a) continuare doppia antiaggregazione (DAPT): ovviamente in interventi minori, oculistici, dermatologici e odontoiatrici; in chirurgia maggiore se garantita una corretta emostasi e alla luce dei rischi di eventi avversi provocati dalla chiusura di uno stent, rispetto al rischio di sanguinamento (si escluda da questa categoria la Neurochirurgia).
 - b) Sospendere clopidogrel e ASA ed effettuare bridge con antiaggreganti short acting come ibuprofene e indobufene che inibiscono cox-1, ma hanno azione reversibile in 24 ore; essi possono essere utilizzati al posto di ASA (ad es. se è necessario sospendere, come in interventi NCH). In sostituzione di clopidogrel è possibile somministrare tirofiban ev da iniziare 4 gg prima (sospendendo clopidogrel 5 gg prima), e sospendere 4 ore prima dell’intervento chirurgico.
- 6) Sospendere clopidogrel (senza bridge), riprendendo non appena possibile: indicato se stent è riendotelizzato o se si tratta di Neurochirurgia. Al momento della ripresa della terapia occorre somministrare dose di carico (300 mg).

Nota

Anche se non supportato da evidenze scientifiche forti, spesso nella pratica clinica si sospendono antiaggreganti a favore di ENF o più spesso di EBPM (a dosi terapeutiche, non profilattiche). Questo approccio terapeutico non offre protezioni dal rischio di trombosi

arteriosa (dello stent), ma conferisce comunque un rischio emorragico per cui è controindicata.^{31,32}

Tempistica di sospensione

- ASA e Clopidogrel vanno sospesi 5-7 gg prima.
- Prasugrel deve essere sospeso 7 giorni prima.
- Ticagrelor deve essere sospeso 48-72 ore prima.

Tempistica di ripristino

ASA: reintrodurre circa 24 ore dopo la Chirurgia, efficacia in pochi minuti.

Clopidogrel: reintrodurre circa 24 ore dopo la Chirurgia, se superato il rischio emorragico; efficace dopo pochi gg alla dose di mantenimento, dopo qualche ora con dose di carico (300 mg)

La presenza di sindrome coronarica acuta in occasione dell’angioplastica coronarica (PCI) la pregressa trombosi di stent, una frazione di eiezione <35%, l’insufficienza renale cronica, il diabete mellito aumentano il rischio di trombosi intrastent. I pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico ed i pazienti con sindrome coronarica acuta non sottoposti a PCI vengono considerati ad alto rischio entro il primo mese, rischio intermedio tra 1 e 6 mesi, basso rischio oltre i 6 mesi. I pazienti sottoposti a PCI con il solo palloncino sono ritenuti ad alto rischio entro 2 settimane, a rischio intermedio tra 2 e 4 settimane, a basso rischio oltre le 4 settimane.³³⁻³⁵

- *SE il paziente è a BASSISSIMO rischio* di eventi cardiaci (es. prevenzione primaria): sospendere terapia
- *SE il paziente è a BASSO rischio*: profilassi secondaria es. > 6 mesi da IMA, PCI con BMS, by pass aorto-coronarico (CABG) o stroke > 12 mesi: continuare ASA e sospendere clopidogrel; - esecuzione di by pass: proseguire ASA e sospendere clopidogrel 5-10 gg prima, se l’ASA deve essere sospesa va ripresa nel post Chirurgico, tra 6-48 h.
- *SE il paziente è a rischio MODERATO*: 6-24 settimane dopo IMA, CABG, PCI con BMS o > 12 mesi da DES, bassa frazione di eiezione, diabetici. Ideale mantenere ASA e clopidogrel (se prescritto). Se rischio emorragico chirurgico non è elevato eventualmente sospendere solo clopidogrel, se rischio emorragico è elevato considerare di sospendere ASA a favore di FANS a più breve durata d’azione (es. ibuprofene) e sospendere clopidogrel.
- *SE il paziente è ad ALTO rischio*: entro 6 settimane da IMA, DES < 12 mesi, 2 settimane da stroke: continuare ASA e clopidogrel, se vi è alto rischio emorragico si può sostituire clopidogrel con tirofiban (± ENF in base al rischio emorragico) in infusione da sospendere 4 ore prima di intervento.³¹⁻³³

Bibliografia

1. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012 Jul 17;126(3):343-8.
2. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery *N Engl J Med* 1997; 336:1506-1511.
3. Spyropoulos A, Al-Badri A, Sherwood M. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *Journal of Thromb Haemost* 2016, 14: 875-885.
4. Goldstein J, Greenberg S. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med*. 2010 November ; 77(11): 791-799.
5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-E277s.
6. Paciaroni M, Godoy DA, Di Napoli M. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism during acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage: what do we know about risks and benefits? *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 Jul;18(4):393-402.
7. Palaniswamy C ; Selvaraj Dr. Periprocedural bridging anticoagulation: current perspectives *Am J Ther* 2010; 18: e89-94.
8. Pengo V, Denas G, Testa S, A Bridging Protocol in High-Thrombotic Risk Mechanical Valve Bearers Undergoing Surgery or Invasive Procedures. *J A C C V O L . 6 8 , NO . 2 4 , 2 0 1 6 D E C . 2 0 , 2 0 1 6 : 2 7 1 0 - 8*.
9. Siegal D, Yudin J, Kaatz S Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-1639.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*.2012;141: e326S-50S.
11. Vanassche T, Lauw MN, Connolly SJ, Eikelboom JW. Heparin bridging in peri-procedural management of new oral anticoagulant: a bridge too far?. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1831-3.
12. Sié P, Samama CM, Godier A. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Dec;104(12):669-76.
13. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3): 515-22.
14. Spyropoulos AC, Douketis JD. Guidelines for antithrombotic therapy: periprocedural management of antithrombotic therapy and use of bridging anticoagulation. *Int Angiol* 2008;27:333-43.
15. Douketis J, Healey JS, Brueckmann M. *Thromb Haemost* 2015; 113: 625-32, 14 Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015 Mar;113(3):625-32.
16. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888-96.
17. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-62.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
19. Breuer G , Weiss DR, Ringwald J.'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting *Curr Opin Anesthesiol* 27(4):409-19.
20. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics START-Laboratory Register. *Thromb Res*. 2016 Jan;137: 178-83.
21. Lai A, Davidson N, Galloway SW. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg*. 2014 Jun;101(7):742-9.
22. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
23. BRIDGE Study Investigators. Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation* 2012; 125(12): e496-e498.
24. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119:3016-23.
25. Schulman S, Carrier M, Lee AY, et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation*. 2015;132:167-73.
26. Doherty J, Gluckman T, Hucker W. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Perioperative Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>.
27. Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Apixaban prescribing information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf. Accessed March 14, 2016.
28. Bayer Healthcare, Janssen Pharmaceuticals, Inc. Rivaroxaban prescribing information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf. Accessed March 14, 2016.
29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.

30. Tafur A, Mcbane R, Wysoinski W. Predictors of major bleeding in periprocedural anticoagulation management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10:261-267.
31. Chassot P.-G, A. Delabays, Spahn D. R. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *British Journal of Anaesthesia* 99 (3): 316-28 (2007).
32. John W. Riddell, Laurence Chiche, Benoît Plaud. Coronary Stents and Noncardiac Surgery. *Circulation* 2007;116:e378-e382.
33. Savonitto S, D'Urbano M., Caracciolo M Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *British Journal of Anaesthesia* 104 (3): 285-91 (2010).
34. Poldermans D, Bax JJ; Boersma E. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery *European Heart Journal* (2009) 30, 2769-2812.
35. O'Riordan J, Margey RJ, Blake G. Antiplatelet Agents in the Perioperative Period. *Arch Surg.* 2009;144(1):69-76.

Non-commercial use only

Le complicanze mediche e gli eventi avversi indesiderabili più frequenti nel paziente internistico complesso operato

Mauro Silingardi

Medicina A, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

Il postoperatorio è il periodo in cui si amplificano maggiormente il ruolo e l'efficacia del co-management internistico. Il paziente operato è a rischio di complicanze infettive, metaboliche, nutrizionali e a carico di ogni organo-apparato. Tutto questo è molto chiaro e accettato nel paziente anziano con frattura di femore, ove il co-management ha preso piede. L'epidemiologia dimostra che i pazienti chirurgici operati al di fuori di questo contesto non sono poi così diversi: da qui l'appropriatezza di estendere il co-management internistico a tutti i pazienti chirurgici.

Il taglio di questo articolo è eminentemente pratico, nel senso di un inquadramento operativo delle principali complicanze del post-operatorio, rimandando alla bibliografia fornita e ai testi sempre più numerosi di Medicina Perichirurgica per un trattamento esaustivo.

Il postoperatorio è il contesto clinico in cui è particolarmente richiesto un approccio globale al paziente. La maggior parte dei pazienti chirurgici è anziana, presenta multiple co-morbilità (BPCO, diabete mellito, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica), assume una molteplicità di farmaci (tra cui anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici). Questo rende particolarmente complesso l'inquadramento clinico e l'approccio terapeutico di fronte alle potenziali complicanze d'organo/apparato (tutti...) cui peraltro questi soggetti sono particolarmente esposti.

Il taglio di questo articolo è eminentemente pratico, nel senso di un inquadramento operativo delle

principali complicanze del post-operatorio (cardiovascolari/vomito postoperatorio/delirium/febbre postoperatoria/infezioni della ferita chirurgica/sepsi/danno renale acuto), rimandando alla bibliografia fornita e ai testi sempre più numerosi di Medicina Perichirurgica per un trattamento esaustivo.

Complicanze cardiache

Ischemia/infarto miocardico

Definizione: danno miocardico (con/senza necrosi cellulare) che si verifica entro 30 giorni da un intervento di chirurgia non-cardiaca, sostenuto da ischemia e non da altre cause (sepsi, embolia polmonare, cardioversione elettrica, troponina cronicamente elevata). Nello studio più rappresentativo l'Infarto Miocardico Acuto (IMA) è definito come incremento significativo della troponina associato ad almeno uno dei seguenti criteri: sintomatologia tipica per ischemia cardiaca, alterazioni ECG in due derivazioni contigue (Q patologiche, ST sopra/sottoslivellato, T invertita), necessità di coronarografia, imaging di IMA (ecocardiografia) o evidenza autoptica.^{1,2} Il problema diagnostico è che spesso mancano i valori basali (non mandatori) di troponina con cui fare il confronto. Secondo le ultime Linee-Guida ESC 2014 il dosaggio della troponina pre/post-intervento "può essere preso in considerazione nei soggetti ad alto rischio".³

L'incidenza di malattia coronarica postoperatoria varia pertanto considerevolmente a seconda della definizione della stessa. IMA perioperatorio è riportato nell'1% in Chirurgia Generale e nel 3.2% in Chirurgia Vascolare. Nello studio POISE (8000 pazienti randomizzati a beta blocco in profilassi vs placebo) l'incidenza di IMA a 30 giorni è del 5%: il dato può ritenersi sottostimato in ragione dei valori di cutoff per le tropnine impiegati non in accordo con le linee-guida.

I pazienti con IMA perioperatorio hanno una mortalità intraospedaliera del 15-25%; IMA non fatale è un fattore di rischio per morte cardiovascolare o recidiva di IMA entro 6 mesi. Mortalità e morbilità possono essere notevolmente contenute con un approccio combinato comprendente: strategie di stratificazione/

Corrispondente: Mauro Silingardi, Medicina A, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: m.silingardi@ausl.bologna.it

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

©Copyright M. Silingardi, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):139-147

riduzione del rischio, stretto monitoraggio postoperatorio, precoce identificazione/trattamento.^{3,4}

Valutazione postoperatoria

La maggior parte degli IMA perioperatori si verifica entro 48 ore (solo il 6% oltre la terza giornata): in gran parte sono asintomatici. Le raccomandazioni ACC/AHA riguardo al postoperatorio indicano, nei non coronaropatici, la sorveglianza clinica dei soli pazienti sintomatici. Nei soggetti con documentata/sospetta coronaropatia o a rischio CV intermedio/alto sono mandatori e cost-effective: ECG preoperatorio, quindi in prima e seconda giornata. Il dosaggio degli enzimi cardiaci andrebbe eseguito nei soli casi con ECG modificato. Il monitoraggio del tratto S-T e delle Troponine nel paziente asintomatico non è finora risultato cost-effective.^{3,4}

Non ci sono RCT nel management dell'IMA (STEMI/NSTEMI) perioperatorio, il cui trattamento è complicato dal rischio emorragico conseguente all'atto chirurgico, controindicando la fibrinolisi e a volte la terapia eparinica. Certamente, di minima, in tutti i pazienti è indicata l'assunzione di ASA e di statine ad alte dosi. Il successivo trattamento (angioplastica primaria/doppia antiaggregazione/coronarografia-PTCA-stent) andrà individualizzato in base al contestuale rapporto benefico/rischio.³⁻⁵

Aritmie

Aritmie cardiache (sopraentricolari >>ventricolari) sono un riscontro abbastanza comune (8%) nel postoperatorio (picco di incidenza in 3[^]-5[^] giornata), essendo causa di incrementate morbilità/mortalità e prolungamento dell'ospedalizzazione. La maggior parte dei dati proviene dalla Cardiocirurgia: Fibrillazione e Flutter atriale sono di gran lunga le più rappresentate.⁶

Valutazione postoperatoria

L'unica evidenza (classe IIa) dalle Linee-Guida in fatto di monitoraggio postoperatorio del tratto S-T riguarda pazienti coronaropatici sottoposti a chirurgia vascolare. Nulla è definito per altre tipologie di pazienti e per la chirurgia generale.^{3,4}

Di fronte ad un'aritmia perioperatoria bisogna prima di tutto individuare una causa (ischemia miocardica/IMA/embolia polmonare/ipossia/farmacotossicità/infezione/ipotensione/alterazioni elettrolitiche/metaboliche). Il trattamento sarà sempre eziologico, finché possibile. Qualora sintomatica l'aritmia andrà trattata specificamente al più presto (es. PM per blocco AV avanzato/sincope).

I pazienti con Fibrillazione Atriale postoperatoria sono in genere esclusi dai trials, quindi, a rigore, mancano evidenze circa il loro trattamento. In merito al-

l'indicazione all'anticoagulazione, questa andrà valutata su base individuale.^{7,8}

Scompenso cardiaco

Oltreché fattore di rischio, lo scompenso cardiaco è un'importante complicanza cardiovascolare postoperatoria, verificandosi in circa il 6% dei casi in chirurgia generale. Questi pazienti hanno un maggiore rischio di mortalità e riospedalizzazione a breve rispetto ai soggetti coronaropatici.⁹ Due periodi sono particolarmente a rischio: l'immediato postoperatorio (durata dell'intervento, eventuale ischemia miocardica intraoperatoria, possibile sovraccarico volêmico iatrogeno) e in 2^a-3^a giornata (riassorbimento dei liquidi dal terzo spazio con sovraccarico volêmico).

Valutazione postoperatoria

Non ci sono dati per supportare l'impiego di biomarkers (BNP) quale monitoraggio perioperatorio di soggetti con scompenso cardiaco già noto. Particolare attenzione andrà prestata ai soggetti con disfunzione diastolica, in quanto particolarmente sensibili al sovraccarico fluidico. Ancora una volta pertanto il trattamento dovrà essere rivolto alla causa scatenante lo scompenso cardiaco.¹⁰

Nausea e vomito postoperatori

Una delle più comuni complicanze, verificandosi, senza adeguata profilassi antiemetica, nel 30-80% dei pazienti operati in anestesia generale. Anche se fenomeno transitorio e autolimitato, nausea/vomito postoperatori determinano rilevanti conseguenze (disidratazione, turbe elettrolitiche/acido-base/deiscenza delle suture) a loro volta causa di prolungamento dell'ospedalizzazione e incremento di costi.¹¹ Riguarda anche la Day-Surgery, verificandosi in postdimissione fino al 20-50% dei casi secondo una survey.¹² Non va poi trascurato l'impatto negativo sulla soddisfazione del paziente, in relazione ad una procedura chirurgica nella maggior parte in elezione, quindi con aspettative più o meno legittime di previsto minimo discomfort.

Inquadramento

Diversi fattori di rischio (paziente/anestetico impiegato/tipo di chirurgia) sono stati individuati e sistematizzati in score predittivi per nausea/vomito postoperatorio. La stratificazione del rischio è quindi essenziale per la scelta della profilassi farmacologica ottimale, individualizzata sul paziente e lo specifico intervento chirurgico. Diverse classi di farmaci, con diversa efficacia, possono essere impiegati (Tabella 1).

Antagonisti della serotonina (ondansetron/granisetron/dolasetron/palonosetron)

Azione sia periferica che centrale, ugualmente efficaci, molto ben tollerati; la loro efficacia è maggiore se somministrati alla fine dell'intervento chirurgico.¹³

Steroidi

Agiscono probabilmente a livello centrale tramite il blocco della sintesi di PG o controllando il rilascio di endorfine. Il desametasone è l'unico studiato. Più efficace se somministrato all'induzione dell'anestesia. Potenzia l'effetto degli antiserotoninergici.¹⁴

Anticolinergici

La più studiata è la scopolamina transdermica. Un cerotto in premedicazione (1,5 mg rilasciati in 3 giorni) ha la stessa efficacia di Ondansetron e Droperidolo nella prevenzione del vomito precoce/tardivo. Gli effetti collaterali (secchezza delle fauci, turbe del visus, vertigini) ne limitano l'impiego. Più utile in associazione (es. scopolamina preop + ondansetron intraop), visto che gli effetti collaterali non sono diversi.¹⁵

DopaminoAntagonisti

Butirrofenoni/Fenotiazine/Benzamidi agiscono sui recettori D2 del centro del vomito. Metoclopramide è l'agente più impiegato. Pur non avendo effetti sulla nausea, ha una dimostrata efficacia nel vomito precoce/tardivo. Molto usato in Italia, non è raccomandato negli USA, in quanto meno efficace di altri farmaci.¹⁶

Neurokinina 1 Antagonisti

Agiscono bloccando il binding della sostanza P a livello centrale e periferico. Aprepitant è stato il primo

di questi agenti a ricevere l'approvazione della FDA. Una dose di 40 mg per os nel preoperatorio ha la stessa efficacia di Ondansetron. Molto ben tollerati (scarsi effetti collaterali: astenia/diarrea/singhiozzo) e disponibili anche per via endovenosa, sono attualmente considerati di secondo livello in caso di fallimento con altri farmaci.¹⁷ In Italia è registrato solo in ambito oncologico (prevenzione del vomito post-chemioterapia).

Valutazione/Inquadramento post-operatorio

Non ci sono linee-guida per la valutazione del vomito postoperatorio. Bisognerà cercare di stabilire una scala di severità del sintomo e ricercarne possibili triggers (trasporti in barella/inizio della nutrizione/deambulazione). Da valutare anche fattori concausali concomitanti: dolore incontrollato, farmaci (es. Oppiacei), disidratazione, ipotensione, stimoli olfattivi/uditivi per potere meglio indirizzare l'intervento terapeutico.

In genere, i pazienti con vomito postoperatorio non profilassati rispondono bene al trattamento con anti-serotoninergici. Da ricordare che la dose in profilassi (4 mg) è maggiore di quella in trattamento (1 mg). Chi ha già ricevuto una dose di Ondansetron dovrà essere trattato con un altro agente (desametasone/droperidolo): una seconda dose di Ondansetron entro 6 ore dalla prima è inefficace.^{18,19}

Delirium

Le incidenze riportate nel postoperatorio raggiungono il 73% in Chirurgia e l'87% in terapia intensiva. Il corretto management consiste nell'identificazione dei soggetti a rischio, nel controllo proattivo dei fattori di rischio nonché nella precoce diagnosi e terapia.^{20,21}

L'eziologia del delirium è multifattoriale, ricono-

Tabella 1. Efficacia dei farmaci per la prevenzione di nausea/vomito postoperatori.

Profilassi del vomito postoperatorio			
Number Needed to Treat (NNT) con i comuni regimi di profilassi antiemetica			
Farmaco	Nausea	Vomito	Nausea e vomito post-operatorio
Ondansetron 4 mg e.v.	4.6	6.4	4.4
Desametasone 8 mg e.v. oppure 10 mg per OS (adulti)	precoce 5.0 tardivo 4.3	precoce 3.6 tardivo 4.3	
Desametasone 1-1,5 mg/kg e.v. (bambini)		precoce 10 tardivo 3.1	
Scopolamina transdermica 1,5 mg cerotto	4.3	5.6	3.8
Droperidolo 0,625-1,25 mg e.v.	5	7	
Aloperidolo 0,5-4 mg i.m./e.v.	3.2-4.5	3.9-5.1	
Metoclopramide	nessun effetto significativo	precoce 9.1 tardiva 10	

scendo molteplici fattori di rischio intrinseci nel concetto di fragilità e complessità del paziente internistico. Nondimeno si riconoscono fattori di rischio modificabili su cui è possibile intervenire.^{22,23} Esistono score predittivi (Charlson/Barthel/APACHE) molto complessi e poco applicabili. Il Mini-Cog Score (Tabella 2) è quello più traslabile nella realtà clinica di tutti i giorni: un punteggio di 0-2 è altamente predittivo per delirium postoperatorio.^{24,25}

Ci sono pochi dati di qualità sulla profilassi farmacologica del delirium. Donepezil, Aloperidolo e Rivastigmina testati in RCT vs placebo sono risultati inefficaci (Aloperidolo a basse dosi, 0,5 mg X 3 al dì, riduce però intensità e durata delle crisi). Un singolo trial su 126 pazienti in cardiocirurgia con Rosperidone ha raggiunto l'endpoint di ridotta incidenza di delirium postoperatorio. Lo stesso risultato è raggiunto in trials ortogeriatriche che confrontano comanagement geriatrico proattivo vs usual care.²⁶

Inquadramento/valutazione post-operatoria

La precocità della diagnosi è essenziale: lo strumento migliore resta il Confusion Assessment Model (Tabella 3).

I cardini del trattamento sono quelli non farmacologici, rivolti al controllo dei fattori di rischio ambientali: mantenimento del ritmo sonno-veglia, evitare le contenzioni, adeguata terapia del dolore, ossigenazione, canalizzazione intestinale, idratazione/equilibrio elettrolitico e acido/base, trattamento delle infezioni, riconoscimento di un eventuale globo vescicale.²⁷

Al pari di quanto visto in profilassi, ci sono pochi dati di qualità sulla terapia farmacologica del delirium postoperatorio. Il farmaco più utilizzato è l'Aloperidolo (da non utilizzare per via ev per il rischio di aritmie car-

diache): dosi >4,5 mg/die aumentano i sintomi extrapiramidali. Rosperidone e olanzapina hanno analoga efficacia secondo un'analisi della Cochrane. La Quetiapina (fino a 200 mg/die) si è dimostrata efficace vs placebo nel controllare il numero delle crisi di agitazione e la loro risoluzione. Vanno assolutamente evitate le Benzodiazepine, in quanto incrementano il numero e la severità delle manifestazioni. In caso di controindicazioni agli antipsicotici (Parkinson/ipertermia maligna/QT>450 msec) è da preferire il Lorazepam per la breve emivita e l'assenza di metaboliti attivi.²⁸

Febbre

Nella maggior parte dei casi la febbre postoperatoria è un fenomeno autolimitantesi e aspecifico, ma alcune volte si associa ad infezioni e in alcuni casi può essere prodromica di situazioni che comportano pericolo di vita. C'è anche un problema di sensibilità per il sintomo febbre, in quanto è riportato che fino al 50% delle infezioni post-chirurgiche può decorrere senza febbre. Non c'è accordo sulla definizione di febbre postoperatoria: nella maggior parte dei casi è definita come TA > 38°C (per alcuni 38.5°C) in due misurazioni a distanza di alcune ore.²⁹

Interleukina 6 (IL-6) è il principale pirogeno responsabile: la sua liberazione tissutale è proporzionale all'estensione dell'atto chirurgico che può in tal modo essere più o meno predittivo dell'evento febbrile (es. chirurgia a cielo aperto vs chirurgia laparoscopica). Purtroppo non c'è un test laboratoristico che inequivocabilmente identifichi questa "normale" febbre da IL-6 postoperatoria. Il tempo di comparsa della febbre è fondamentale per la sua interpretazione. Un lavoro di Garibaldi del 1985 su 871 pazienti in chirurgia ge-

Tabella 2. Mini-Cog score.

1. Pronunciare tre diverse parole e chiedere al paziente di ripeterle
2. Il paziente deve disegnare a mano libera le lancette di un orologio che segnano "10 minuti dopo le ore 11"
3. Chiedere al paziente di ripetere le tre parole precedenti

Punteggio: un punto per ogni parola ricordata (max 3 punti); due punti per la rappresentazione corretta dell'orologio, con i numeri da 1 a 12 nel corretto ordine nel quadrante (direzione, collocazione). L'errore di uno solo degli elementi comporta assegnazione di zero punti. 0-2 indica un rischio maggiore di 5 volte di sviluppare delirium.

Tabella 3. Metodi di valutazione dello stato confusionale (CAM).

1. Insorgenza acuta ed andamento fluttuante
2. Inattenzione
3. Disorganizzazione del pensiero
4. Alterato livello di coscienza

La presenza delle caratteristiche 1 e 2, più 3 o 4 ha sensibilità pari al 94% e specificità dell'89% per delirium.

nerale mostra che la stragrande maggioranza delle febbri comparse entro 24 ore è idiopatica e si risolve dopo 4 giorni, mentre la febbre che compare a partire dalla 5^a giornata è in larga parte sostenuta da un'infezione.³⁰ Studi più recenti hanno confermato il dato e meglio identificato la finestra temporale per la diagnosi differenziale: fino a 48 ore per la febbre idiopatica (che non va quindi indagata, ma sorvegliata); dalla 3^a-4^a giornata post-operatoria per la febbre da complicanza infettiva (su cui quindi indagare).

Inquadramento/valutazione postoperatoria

Ogni paziente con febbre postoperatoria deve essere valutato con accurata anamnesi ed esame obiettivo su cui orientare i passi successivi in relazione alle possibili eziologie, con particolare riguardo alle condizioni life-threatening (Tabella 4). Se questa prima valutazione è negativa, di fronte a una febbre precoce (<48 ore) può bastare l'osservazione clinica. In particolare saranno da evitare ulteriori indagini (rx torace, urino coltura, emocolture) dimostrate inutili in diversi studi su pazienti in chirurgia e/o terapia intensiva. In caso di insorgenza più tardiva della febbre il guadagno diagnostico delle suddette indagini aumenta notevolmente. Una TAC addome va sempre richiesta in caso di chirurgia addominale.^{31,32} Il ruolo della Procalcitonina nell'identificare infezioni batteriche da altre cause di febbre postoperatoria non è ad oggi definito. Ci sono infatti ampie variazioni dei livelli di PCT nel postoperatorio dei diversi tipi di interventi chirurgici e, a parità di chirurgia, nello stesso paziente.^{33,34}

Infezioni della ferita chirurgica

Si verificano (per definizione entro 30 giorni dall'intervento) nel 2-5% dei pazienti operati, determi-

nando un aumento dei tempi di degenza ospedaliera (7-10 giorni) nonché dei costi. I pazienti con infezioni della ferita chirurgica hanno un rischio di mortalità 2-11 volte maggiore.

Vengono classificate in base alla profondità (superficiali/profonde/estese a organi e/o cavità) e, dal punto di vista microbiologico, a seconda del tipo di chirurgia (pulita/pulita-contaminata/contaminata/sporca). Una ulteriore stratificazione è fornita dall'impiego del basic risk index che considera 3 parametri: tipo di chirurgia/rischio anestesiológico/durata dell'intervento.³⁵

Si verificano nella maggior parte dei casi oltre le 48 ore. Uniche, importantissime eccezioni sono le infezioni da Clostridi e la Toxic Shock Syndrome causata da *S. Pyogenes*: è però presente importante sintomatologia sistemica (febbre, tachicardia, sudorazione, ipotensione).

La patogenesi è dovuta ad inoculo da parte della flora microbica (cute, intestino principalmente) del paziente stesso. Gli agenti eziologici più rappresentati sono *S. Aureus*, *S. coagulans* negativo, Enterococchi, *E. Coli* e inoltre *Candida Albicans*. In incremento le forme da agenti multi resistenti come MRSA e VRE.³⁶

I fattori di rischio sono di tre ordini:

- 1) procedura-relati: c'è una chiara correlazione al tipo di chirurgia (2% di infezioni nella chirurgia pulita contro un 7-40% nella chirurgia definita sporca). La durata dell'intervento chirurgico è pure molto importante. Altri fattori rilevanti e solo recentemente più indagati sono l'uso di drenaggi, la contaminazione del campo sterile (punture di guanti), la tricotomia con rasoio e non con forbici e infine l'ipotermia perioperatoria,
- 2) paziente-relati: l'età è il più importante, anche se la relazione non è lineare. Le più importanti comorbilità su cui intervenire sono: diabete mellito, obesità, fumo, uso di farmaci immunosoppressori.

Tabella 4. Cause di febbre postoperatoria.

<i>Life-threatening</i>	Infettive	Non infettive
Embolia polmonare	Infezioni della ferita chirurgica	Traumatismo chirurgico (liberazione di II-6)
Crisi Addisoniana	Infezioni delle vie urinarie	Tromboembolismo venoso
Astinenza da alcool/benzodiazepine	Polmonite	Gotta
Meningite batterica (neurochirurgia)	Infezione da <i>C. Difficile</i>	Reazioni trasfusionali
Mionecrosi da clostridi/streptococco di gruppo A	Colecistite	Farmaci
<i>Toxic shock syndrome</i>	Sinusite	Pancreatite
Sepsi	Mediastinite	S. post-pericardiotomica
Ipertermia maligna	Ascessi intra-addominali	Corpo estraneo ritenuto (garze)
Perforazione intestinale	Endocardite	Ematoma
	TTP	
	Iperteroidismo	
	Rigetto del trapianto	
	Stroke/febbre centrale	

3) microorganismo-relata: la virulenza dell'agente eziologico è pure importante.

Su queste basi sono da conoscere ed applicare diverse strategie di prevenzione delle infezioni del sito chirurgico. La tricotomia con forbici e non con il rasoio riduce l'incidenza di infezione. I valori di Hb glicata nei diabetici al momento dell'intervento devono essere <7%. L'antibiotico profilassi deve essere somministrata un'ora prima dell'intervento (onde massimizzare la diffusione tissutale) e deve cessare entro 24 ore. La decontaminazione nasale di MRSA con mupirocina topica si è dimostrata efficace in cardiocirurgia e in chirurgia ortopedica protesica.³⁷

Valutazione postoperatoria

La sorveglianza clinica continua è essenziale, in quanto lo spettro clinico delle manifestazioni è molto ampio e la febbre, ad esempio, non è necessariamente presente. Il quadro più tipico è quello delle infezioni superficiali (eritema/edema/dolore locale) o di un ascesso con secrezione purulenta. Bisogna sospettare e riconoscere i rari casi di infezione necrotizzante (dolore sproporzionato rispetto all'obiettività rilevata) da sottoporre ad esplorazione chirurgica immediata. Vanno infine ricordate le infezioni di protesi/device impiantati, molto spesso con sintomatologia aspecifica: questo tipo di infezione può verificarsi in ogni momento, quindi anche oltre il periodo canonico di 12 mesi.³⁸

Un buon algoritmo diagnostico terapeutico per le infezioni del sito chirurgico è riportato dalle ultime Linee-Guida americane per le infezioni dei tessuti molli.

In genere il ciclo incisione/drenaggio/medicazione di una infezione superficiale è sufficiente a risolvere il quadro clinico.

La terapia antibiotica è necessaria solo per quadri di cellulite circostante estesa per un raggio >5 cm, quindi non è mandatoria. Esami colturali sulle secrezioni (non tamponi cutanei superficiali!) vanno sempre eseguiti per l'identificazione dell'agente eziologico, in particolare nel sospetto di infezioni necrotizzanti precoci. La terapia antibiotica empirica sarà in rapporto alla sede e al tipo di chirurgia (es. infezione su chirurgia pulita: probabile contaminazione dalla cute e copertura di *Streptococchi* e *S. Aureus*). Ricordare infine come la soluzione definitiva per un'infezione di protesi o device sia la loro rimozione per il fatto che l'antibiotico comunque non penetra il biofilm formato dal microorganismo sulla superficie del device. Di questo bisognerà convincere il chirurgo, spesso recalcitrante.^{39,40}

Sepsi

La Sepsì è una complicanza relativamente frequente in ambito chirurgico, verificandosi in circa il

2% del postoperatorio di interventi in elezione. Dati recenti di popolazione mostrano come l'incidenza della sepsi postoperatoria sia molto maggiore di embolia polmonare e infarto miocardico. La mortalità a 30 giorni è del 5,4% per la sepsi severa e del 33% per lo shock settico. I pazienti settici costituiscono la stragrande maggioranza dei casi sottoposti a dialisi nel post-operatorio.^{41,42} Comprensibilmente i dati di letteratura sono anteriori alla nuova definizione di sepsi del Febbraio 2016, distinguendo pertanto ancora tra sepsi/sepsi severa/shock settico.

Valutazione/inquadramento nel postoperatorio

La sepsi è una sindrome, con manifestazioni cliniche variabili e nessun test diagnostico sufficientemente sensibile/specifico di riferimento. Età, co/multi morbidità e più in generale tutto ciò che è connesso al concetto di fragilità sono da considerare fattori di rischio potenziale, tali da prescrivere un attento monitoraggio clinico del post-operatorio.⁴³ Non esistono inoltre score predittivi validati da applicare nel preoperatorio: interessante a questo proposito un piccolo studio (di potenza inadeguata) su 93 pazienti in chirurgia oncologica elettiva che identifica un Charlson Index > 6 quale fattore di rischio per sepsi postoperatoria.⁴⁴ Secondo la recente Consensus sulla definizione della sepsi, il quick SOFA score (alterazione della coscienza; Frequenza Respiratoria >22/min; PA <100 mmHg) è il migliore strumento per identificare i pazienti con un maggiore rischio di mortalità. In presenza di almeno due fattori si deve intervenire precocemente secondo le modalità d'approccio definite nel 2013 dall'ultimo documento della Survival Sepsis Campaign.⁴⁵⁻⁴⁷

Danno renale acuto

Definizione: perdita improvvisa (nell'arco di ore/giorni) di funzionalità renale con conseguente ritenzione di scorie azotate e squilibrio idroelettrolitico. Ha largamente sostituito il termine di insufficienza renale acuta, in quanto anche piccoli decrementi della funzione renale senza manifesta insufficienza d'organo hanno rilevanza clinica, comportando incremento di morbidità e mortalità. Il termine di insufficienza renale acuta è riservato per le forme più severe di AKI necessitanti la dialisi. Secondo una Consensus internazionale (Acute Kidney Injury Network) si distinguono 3 gradi di danno renale acuto:⁴⁸⁻⁵⁰

- 1° grado: incremento della creatininemia >0.3 mg/dl oppure fino a 2 volte dei valori basali;
- 2° grado: incremento della creatininemia >2-3 volte i valori basali;
- 3° grado: incremento della creatininemia >3 volte i valori basali oppure necessità di emodialisi.

La maggior parte dei dati proviene dalla chirurgia cardiovascolare: AKI presente nel 20% dei casi con un 5% di necessità di dialisi postoperatoria. Molto meno rappresentati (ma anche meno dati) nelle restanti chirurgie con un dato cumulativo di incidenza di AKI dell'1%. Importante eccezione è la chirurgia bariatrica (bypass gastrico) con stime di incidenza di AKI fino all'8,5%.

AKI è un fattore di rischio di mortalità nel postoperatorio cardiovascolare e non: l'entità del rischio è correlata al grado di danno renale. Un incremento della mortalità è documentato anche per un danno renale lieve: ne consegue che prevenire lo sviluppo di AKI significa ridurre la mortalità perioperatoria. Molti meno dati esistono sul follow-up a lungo termine: uno studio riporta comunque un raddoppio del rischio di mortalità a 100 mesi.

Valutazione/Inquadramento postoperatorio

Andranno precocemente riconosciute e trattate altre complicanze a loro volta causa poi di danno renale: la sepsi è causa di ricorso alla dialisi nel 60% dei casi. Altrettanto precocemente è auspicabile la diagnosi di AKI. L'incremento della creatinina resta ancora lo standard di riferimento, pure con i limiti di specificità della creatinina stessa (massa muscolare, stato catabolico, volemia). Nuovi markers offrono potenzialità per una diagnosi precoce, in particolare Interleukina 18 (IL-18) e Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL): entrambi aumentano precocemente nei pazienti che svilupperanno poi una necrosi tubulare acuta entro 48 ore. IL-18 è più specifica e sembra in grado di poter discriminare tra necrosi tubulare e forme pre-renali. Anche l'incremento plasmatico della Cistatina C è utile, in quanto più precoce della creatinina.^{51,52}

Dal punto di vista della terapia farmacologica diversi farmaci (teofillina, fenoldopam, dopamina a basse dosi) sono stati testati senza risultato. L'infusione ev di peptide natriuretico atriale ha determinato un miglioramento della funzione renale con riduzione della probabilità di ricorso alla dialisi in un RCT su 61 pazienti in cardiocirurgia. Una successiva meta-analisi di 7 studi è risultata però inconclusiva.^{53,54} Risultati sfavorevoli (peggioramento della funzione renale) ha invece prodotto l'impiego di diuretici, ACE-inibitori e Sartani, farmaci pertanto da evitare. Anche la possibile citoprotezione della cellula tubulare renale (steroidi, n-AcetilCisteina) si è dimostrata inefficace. Dati limitati e controversi esistono infine sull'impiego delle statine con analogo razionale.⁵⁵

Bibliografia

1. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015 3;373(23):2258-69.
2. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S. POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154(8):523-8.
3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
4. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(24):2215-45.
5. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW. Management of perioperative myocardial infarction in non cardiac surgical patients. *Chest*. 2006;130(2):584-96.
6. Heintz KM, Hollenberg SM. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg Clin North Am* 2005;85(6):1103-14.
7. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Cardiol Clin*. 2014;32(4):627-36.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace*. 2016 Aug 27.pii: euw295. [Epub ahead of print].
9. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, Hernandez AF. Impact of heart failure on patients undergoing major non cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(4):559-67.
10. Jaffer AK, Grant PJ. Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co Management. 2012 Wiley-Blackwell Ed: 407-425.
11. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting – a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(7):1069-77.

12. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology*. 2002;96:994-1003.
13. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, Veroniki AA, Khan PA, Vafaei A, Ivory J, Striffler L, Ashoor H, MacDonald H, Reynen E, Robson R, Ho J, Ng C, Antony J, Mrklas K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Moher D, Straus SE. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:136.
14. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90(1):186-94.
15. White PF, Tang J, Song D, Coleman JE, Wender RH, Ogunnaike B, Sloninsky A, Kapu R, Shah M, Webb T. Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. *Anesth Analg*. 2007;104(1):92-6.
16. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth*. 2012;109(5):688-97.
17. Liu M, Zhang H, Du BX, Xu FY, Zou Z, Sui B, Shi XY. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015;94(19):e762.
18. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113.
19. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management*. 2012 Wiley-Blackwell Ed: 425-439.
20. Gnerre P, La Regna M, Bozzano C, Pomerio F, Re R, Meschi M, Montemurro D, Marchetti A, Di Lillo M, Tirota D. Delirium: the invisible syndrome. *It J Med* 2016;10:119-127.
21. Mussi P. Postoperative delirium: diagnostic evaluation and treatment. *It J Med* 2007;4:9-13.
22. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2016;103(2):e21-8.
23. Raats JW, Steunenbergh SL, de Lange DC, van der Laan L. Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg*. 2016 Sep 6;35:1-6.
24. Alagiakrishnan K, Marrie T, Rolfson D, Coke W, Camicioli R, Duggan D, Launhardt B, Fisher B, Gordon D, Hervas-Malo M, Magee B. Simple cognitive testing (Mini-Cog) predicts in-hospital delirium in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):314-6.
25. Dworkin A, Lee DS, An AR, Goodlin SJ. A Simple Tool to Predict Development of Delirium After Elective Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Sep 21.
26. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:705-14.
27. Brooks P, Spillane JJ, Dick K, Stuart-Shor E. Developing a strategy to identify and treat older patients with postoperative delirium. *AORN J*. 2014;99:257-73
28. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management*. 2012 Wiley-Blackwell Ed: 439-450.
29. Narayan M, Medinilla SP. Fever in the postoperative patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31(4):1045-58
30. Garibaldi RA, Brodine S, Matsumiya S, Coleman M. Evidence for the non-infectious etiology of early postoperative fever. *Infect Control* 1985;6(7):273-7.
31. de la Torre SH, Mandel L, Goff BA. Evaluation of postoperative fever: usefulness and cost-effectiveness of routine workup. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1642-7.
32. Badillo AT, Sarani B, Evans SR. Optimizing the use of blood cultures in the febrile postoperative patient. *J Am Coll Surg* 2002;194:477-87.
33. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, Ohdan H. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Arch Surg*. 2013;398:833-9.
34. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management*. 2012 Wiley-Blackwell Ed: 451-462.
35. Baker AW, Dicks KV, Durkin MJ, Weber DJ, Lewis SS, Moehring RW, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Epidemiology of Surgical Site Infection in a Community Hospital Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(5):519-26.
36. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
37. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, Nyquist AC, Saiman L, Yokoe DS, Maragakis LL, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35 Suppl 2:S66-88.
38. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhav A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet* 2016;387(10016):386-94.
39. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-59.
40. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management*. 2012 Wiley-Blackwell Ed: 485-498.
41. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM, Lowry SF. Postoperative sepsis in the United States. *Ann Surg*. 2010;252:1065-71.
42. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg*. 2010;145:695-700.

43. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi Amatrian R. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2007; 18:359-68.
44. Mokart D, Leone M, Sannini A, Brun JP, Tison A, Delpero JR, Houvenaeghel G, Blache JL, Martin C. Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95:776-81.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
46. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
47. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management.* 2012 Wiley-Blackwell Ed: 385-406.
48. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
49. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:961-73.
50. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseeneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382(9887):170-9.
51. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73: 1008-16.
52. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109:843-50.
53. Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310-5.
54. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:261-72.
55. Jaffer AK, Grant PJ. *Perioperative Medicine. Medical Consultation and Co-Management.* 2012 Wiley-Blackwell Ed: 499-516.

Pazienti *chirurgici* ricoverati in Medicina Interna: i pazienti a rischio, selezione delle priorità e delle emergenze urgenze e pianificazione dell'assistenza

Paola Gnerre,¹ Maurizia Gambacorta,² Andrea Percivale³

¹Medicina Interna Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna Ospedale Mediavalle del Tevere, Todi; ³Chirurgia Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure, Italia

With the rapid advance of medicine to its present-day status in which it evokes the aid of all the natural sciences, an individual is no more able to undertake the more intricate problems alone, without the aid and cooperation of colleagues having special training in each of the various clinical and laboratory branches, than he would be today to make an automobile alone.

George W. Crile, 1921
Cofounder, Cleveland Clinic

Introduzione

L'internista ha un ruolo rilevante nella gestione peri-operatoria sia pre che post-chirurgica. La valutazione pre-operatoria del paziente costituisce una tappa fondamentale nell'iter chirurgico ma rientrano nel processo chirurgico anche la gestione della profilassi antimicrobica, della profilassi della trombosi venosa profonda, della terapia antitrombotica, delle comorbidità così come la prevenzione delle complicanze cardio-respiratorie. Inoltre frequentemente pazienti ricoverati nelle corsie di Medicina Interna sviluppano quadri clinici di competenza chirurgica. In queste circostanze come devono interagire chirurgo e internista nella gestione del paziente? La presa in carico cambia in relazione al regime dell'intervento? Quando il chirurgo consulente propone la dimissione a chi spetta la gestione del paziente?

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna Ospedale San Paolo, Savona, Italia.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

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

©Copyright P. Gnerre et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):148-154

Dalla consulenza al *co-management* del paziente chirurgico

Da sempre reparti chirurgici e internistici collaborano nella gestione dei pazienti attraverso il metodo della "consulenza". Se i chirurghi hanno un paziente con problematiche internistiche come uno scarso controllo pressorio o metabolico richiedono la consulenza internistica e se gli internisti hanno un paziente "potenzialmente" chirurgico consultano il chirurgo. La consulenza è una prestazione lavorativa professionale da parte di un esperto che, avendo accertata qualifica in una materia, consiglia e assiste il proprio "cliente" o committente nello svolgimento di cure, atti, bisogni, pratiche o progetti fornendo o implementando informazioni, pareri o soluzioni. Nel contesto professionale attuale il medico, come atto di eccellenza professionale e non di sottomissione della propria competenza, può trovare conveniente, ai fini del proprio compito, di chiedere il parere diagnostico dello specialista a cui richiede una consulenza per la gestione del proprio paziente. In Tabella 1 sono riportati i 10 comandamenti¹ per una consulenza efficace.

Sono riconosciuti 5 livelli di consulenza: limitata, intermedia, estesa, ampia e complessa. Nella consulenza limitata il medico valuta un singolo apparato e pianifica un trattamento relativo al problema specifico.² Nella consulenza intermedia viene valutato sempre un unico apparato ma con una revisione parziale della storia clinica, l'indicazione di raccomandazioni e la preparazione di un referto. Nella consulenza estesa, oltre alla revisione e alla valutazione dei dati, il consulente effettua la programmazione di un piano di gestione diagnostica e/o terapeutica. La consulenza ampia include una valutazione approfondita del paziente e la programmazione della verifica di piani per ulteriori indagini e/o gestioni terapeutiche oltre la preparazione del referto. La consulenza complessa è un servizio che comprende una valutazione approfondita di un problema clinico critico che richieda conoscenze, abilità e capacità di giudizio non comuni da parte del consulente oltre la pre-

parazione di un apposito referto.² La consulenza è di per sé quindi una richiesta “formale” che spesso non prevede neanche una successiva comunicazione verbale. Uno studio osservazionale di coorte ha evidenziato come i pazienti che ricevono più consulenze hanno una degenza ospedaliera allungata e sono responsabili di maggiori costi sanitari rispetto ai pazienti che non le ricevono.³ Negli anni l’ambiente sanitario si è progressivamente evoluto da un “semplice” e lineare rapporto medico-paziente-infermiere ad un modello collaborativo multidisciplinare di erogazione delle cure, il “*co-management*”. Il “*co-management*” non è una consulenza ma un processo di “*referral*” mediante cui si avvia un trasferimento di cura da un fornitore di assistenza sanitaria (esempio il medico di reparto) ad un altro fornitore (il collega specialista). Questo processo può quindi includere sia una richiesta di gestione del problema clinico e quindi una richiesta di indagine strumentale e/o di intervento e/o di terapia sia una notifica di presa in carico del paziente che impone la responsabilità di cura. I primi esempi di *co-management* internistico/chirurgico sono stati sperimentati positivamente nelle degenze ortopediche con una riduzione del numero delle complicanze e un miglioramento della qualità di cura.³ Successivamente questo modello organizzativo è stato sperimentato sia per i pazienti neurochirurgici che di chirurgia generale.

Non tutti i pazienti chirurgici devono essere oggetto di *co-management* internistico/chirurgico. Il paziente dovrebbe essere attentamente selezionato sulla base delle sue comorbidità e quindi del suo rischio clinico. La natura multidisciplinare del “*co-management*” può quindi semplificare e migliorare la cura del paziente chirurgico specie per il paziente in elezione.

Diventa pertanto fondamentale definire il ruolo del consulente medico nella gestione peri-operatoria del paziente e del consulente chirurgo nella gestione di pazienti chirurgici ricoverati nelle degenze mediche: da consulenti puri a co-gestori del caso clinico insieme al medico richiedente?

Nel primo caso vengono fornite raccomandazioni ma la gestione del paziente resta nelle mani del medico richiedente mentre nel caso del *co-management* il consulente è coinvolto direttamente nella cura del

paziente insieme al medico richiedente e collabora nella definizione del processo di cura.

Il paziente chirurgico in elezione e in urgenza ricoverato in Medicina Interna

Un paziente può afferire all’intervento chirurgico o in regime di elezione (programmato), o di emergenza (intervento immediato) o di urgenza (va operato in breve tempo ma differibile anche di qualche ora).

Il paziente chirurgico in elezione

Un paziente ricoverato in ambiente medico per una patologia internistica che presenti una comorbidità chirurgica non complicata, viene sottoposto ad una consulenza chirurgica. Il consulente chirurgo effettua una consulenza di tipo “estesa” a cui deve seguire, prima della dimissione, una valutazione dei fattori di rischio per definire il rischio anestesiológico (classe ASA; Tabella 2).

Se viene confermata la fattibilità dell’intervento il chirurgo consulente deve esplicitare sul diario clinico i tempi d’attesa previsti per l’accesso in reparto chirurgico, informandone il paziente e/o i suoi famigliari. La dimissibilità/non dimissibilità del paziente deve es-

Tabella 1. I dieci comandamenti per una consulenza efficace.

1. Definire il quesito clinico
2. Valutare l’urgenza
3. Concentrarsi sul caso
4. Mantenersi il più possibile concisi
5. Essere specifici sul caso
6. Fornire consigli clinici per ogni eventualità
7. Rispettare il proprio campo d’azione
8. Insegnare con tatto
9. Il dialogo è efficace e non costa
10. Seguire il paziente

Tabella 2. Definizione rischio anestesiológico.

Classe	Caratteristiche del paziente
1	Paziente sano
2	Paziente con malattia sistemica di media o modesta entità
3	Paziente con malattia sistemica grave ma non invalidante
4	Paziente con patologia sistemica grave che richiede trattamento costante per la sopravvivenza
5	Paziente moribondo senza aspettative di sopravvivenza sottoposto all’intervento chirurgico come ultima possibilità

sere definita dal reparto in cui il paziente è ricoverato e pertanto è di competenza dell'internista che sulla dimissione dovrà riportare tutte le indicazioni fornite dal consulente.

Qualora ci sia un conflitto di opinione sulla dimissibilità, il medico consulente, in questo caso il chirurgo, che propone nella formale consulenza la dimissione, dovrebbe "farsi carico" di tale proposizione, accettando il paziente nel suo reparto e provvedendo alla dimissione proposta in consulenza, nonché alle procedure post-dimissione necessarie. Qualora il programma terapeutico preveda l'esecuzione dell'intervento prima della dimissione il paziente "pronto per l'intervento" deve trovare una rapida (entro 24 ore) collocazione in reparto chirurgico, a prescindere dai problemi organizzativi interposti e/o intercorrenti. Ogni giorno di attesa del posto letto in chirurgia non dovrebbe essere ascritto alla degenza media dei reparti internistici.

Il paziente chirurgico in urgenza

Nell'emergenza c'è pericolo di morte per il paziente e l'intervento chirurgico deve essere immediato, nel giro di minuti. Le urgenze possono essere di vario tipo, immediata, differibile e programmabile. Nell'urgenza immediata l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro le 3-4 ore per evitare complicazioni che possano compromettere la vita o che possano aggravare le condizioni del paziente nonostante la terapia medica (es.: perforazione viscerale, ischemia intestinale, ernia strozzata, *etc.*...). Nell'urgenza differibile l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro le 6 ore per evitare complicazioni che possano aggravare le condizioni del paziente nonostante la terapia medica e compromettere le funzioni vitali (es.: occlusione intestinale senza compromissione vascolare, *etc.*...). Nell'urgenza programmabile l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro le 24 ore per evitare complicazioni che possano aggravare le condizioni del paziente nonostante la terapia medica e compromettere le funzioni vitali. In Tabella 3 sono riportate le principali condizioni cliniche associate ad un quadro clinico piuttosto frequente: un addome acuto. In Tabella 4 le caratteristiche del paziente chirurgico definito "critico".

Pazienti a rischio chirurgico

Il dolore addominale acuto, il quadro clinico prevalente nelle urgenze/emergenze chirurgiche, è conseguente ad una varietà eterogenea di patologie che vanno dall'appendicite acuta, alla perforazione di un organo cavo fino alla rottura di un organo parenchimatoso e/o di una rottura aneurismatica, all'ischemia da occlusione vascolare. Qui di seguito riportiamo le più frequenti patologie che possono evolvere in un quadro clinico di addome acuto.

Paziente affetto da pancreatite acuta

Il trattamento del paziente affetto da pancreatite acuta è generalmente di tipo medico. A seconda della gravità del quadro clinico-laboratoristico-strumentale il paziente potrà essere allocato in terapia intensiva o in degenza medica. Circa il 20 % dei pazienti affetti da pancreatite acuta sviluppa però una forma severa della patologia caratterizzata da disfunzione multi-organo e gravi complicanze locali e sistemiche che possono richiedere l'intervento chirurgico.

Vi sono diverse indicazioni al trattamento chirurgico del paziente in fase acuta: dalla condizione di emorragia intraperitoneale non controllabile angiograficamente, all'infarto intestinale, alla perforazione di viscere cavo, sino ad arrivare alla temibile sindrome compartimentale nella quale il fallimento della strategian operative management (NOM), costituisce indicazione assoluta alla decompressione laparotomica della cavità addominale (5).

L'indicazione in assoluto più frequente al trattamento chirurgico dei pazienti affetti da pancreatite acuta rimane la necrosi pancreatica infetta. Se la "necrosi pancreatica sterile" può essere gestita senza l'esecuzione di procedure invasive (percutanee e/o

Tabella 3. Condizioni cliniche più frequentemente associate ad addome acuto.

Perforazione di organo viscerale come l'esofago, lo stomaco, l'intestino tenue, il colon, l'appendice e la colecisti.

Fascite necrotizzante

Severa sepsi a partenza intra-addominale

Necrosi pancreatica infetta

Rottura di un tumore

Severa sepsi dei tessuti molli

Emorragia intra-addominale

Traumi retro-peritoneali maggiori

Rottura di un aneurisma aortico

Tabella 4. Paziente chirurgico critico.

Paziente anziano (>70aa)

ASA III

Paziente anemico

Paziente obeso

Trasfuso durante il ricovero

Portatore di neoplasia

Malnutrizione

Ricovero d'urgenza

Anamnesi positiva per problematiche cardiorespiratorie

chirurgiche) la “necrosi pancreatica infetta” rappresenta l’unica vera indicazione al trattamento chirurgico della pancreatite acuta. Sebbene la necrosi complichia circa il 20 % dei casi di pancreatite acuta solo in un terzo di essi si verifica una sovra infezione batterica responsabile principale della MOF (*Multiple Organ Failure*). Il goal terapeutico del trattamento della necrosi pancreatica infetta è rappresentato dal “*debridement*” di tutto il tessuto necrotico infetto, dal drenaggio delle raccolte fluide infette minimizzando il rischio di complicanze loco regionali quali il sanguinamento e le fistole enteriche ed assicurando l’integrità della parete addominale. Questi obiettivi possono essere raggiunti sia con trattamenti chirurgici “*open*” (ad addome aperto) sia con tecniche cosiddette mini invasive “laparoscopiche”, endoscopiche “pure” o “ibride” ed infine con tecniche percutanee radio assistite. La scelta dell’approccio terapeutico dipende dalla specifica localizzazione anatomica dell’area che deve essere drenata o sottoposta a “*debridement*” ed in particolare dalla gravità del quadro clinico.

Tutto richiede una stretta collaborazione tra intensivisti, chirurghi, gastroenterologi, internisti e radiologi interventisti con la discussione di ogni singolo caso per decidere in primis tecnica di azione e *timing* corretto.^{4,5}

Paziente affetto da diverticolite acuta

La diverticolite è causata dall’inflammazione di uno o più diverticoli del colon.

Il paziente tipicamente lamenta dolore addominale in fossa iliaca sinistra, può essere febbrile e lamentare nausea e vomito fino a presentare quadri di peritonite e/o shock. Il primo approccio al paziente con diverticolite è conservativo con avvio di terapia medica (idratante e antibiotico terapia). La TC addome conferma il sospetto clinico. La diverticolite diventa di competenza chirurgica quando evolve in un quadro di addome acuto (Tabelle 5 e 6). In presenza di peritonite, di solito conseguente alla perforazione diverticolare, il paziente è candidato ad intervento chirurgico d’urgenza. Nei casi in cui la peritonite è limitata e non c’è contaminazione fecale l’approccio è di solito video-laparoscopico, con lavaggio e drenaggio della cavità addominale.

Il paziente che ha già avuto più di 2 episodi di diverticolite acuta importanti e il paziente con un quadro di peritonite diffusa sono candidati ad intervento chirurgico di resezione del tratto di colon interessato dalla malattia con anastomosi immediata.⁴

Paziente affetto da colica biliare e/o colecistite o colangite

L’insorgenza acuta di un dolore addominale localizzato ai quadranti superiori a destra è frequentemente associato alla presenza di calcoli biliari. La clinica, l’indagine ecotomografica e il controllo laboratoristico

degli indici di necrosi e di funzionalità epatica e degli indici di flogosi sono in grado di identificare 4 quadri clinici:⁴

- 1) Colica biliare: breve durata del dolore, test epatici nella norma, nessuna dilatazione delle vie biliari e nessuna alterazione della colecisti all’indagine ecotomografica.
- 2) Colecistite acuta: dolore con durata >24 ore, sintomi sistemici (tachicardia e iperpiressia), leucocitosi neutrofila, aumento degli indici di flogosi e test di funzionalità epatica nella norma. Riscontro ecografico di colecisti distesa (diametro longitudinale >10 cm e trasversale >4 cm) con pareti edematose, ispessite (>3 mm), slamate e con uno strato ipoeogeo all’interno.
- 3) Colangite: durata variabile del dolore, presenza di sintomi sistemici e alterazione dei test epatici. Ecotomograficamente è possibile evidenziare l’ispessimento delle pareti e la dilatazione della via biliare principale con materiale all’interno della via biliare (litiasi, fango), aerobilia e ascessi intraepatici.
- 4) Pancreatite biliare: dolore peri-ombelicale che si irradia alla colonna di intensità e durata variabile, sintomi sistemici, aumento dell’amilasi e della lipasi. L’indagine ecografica evidenzia dilatazione della via biliare.

Il paziente con colica biliare effettua prima una terapia medica per la risoluzione della sintomatologia dolorosa e successivamente deve essere sottoposto alla valutazione chirurgica per eventuale colecistectomia in elezione.

Il paziente con colecistite acuta effettua prima una terapia medica (idratazione, terapia antibiotica e analgesica). Il trattamento successivo comprende due opzioni terapeutiche:

- 1) Trattamento conservativo seguito da colecistectomia in regime d’elezione (dimissione dalla degenza medica e successivo ricovero in ambiente chirurgico circa sei settimane dopo);

Tabella 5. Indicazioni della diverticolite acuta in regime chirurgico elettivo o semi-elettivo.⁴

Uno o più precedenti attacchi trattati conservativamente (almeno due)
Un attacco associato a perforazione contaminata o fistola
Sospetto carcinoma del colon (non escludibile con altra metodica)
Paziente con meno di 50 anni con un singolo attacco

Tabella 6. Indicazioni della diverticolite acuta in regime chirurgico d’urgenza.⁴

Peritonite
Occlusione intestinale

2) Colectomia durante il ricovero (soprattutto se il dolore ha una durata <5 giorni). Questo presuppone quindi il trasferimento in reparto chirurgico dalla degenza medica.

Il paziente con colangite deve ricevere in primis un trattamento conservativo medico (sostegno del circolo, analgesia e terapia antibiotica). Il successivo management dipende da tre fattori:

1. l'alterazione dei test di funzionalità epatica;
2. le alterazioni ecografiche (in relazione prevalentemente alla dilatazione delle vie biliari);
3. la risposta sistemica alla terapia antibiotica.

Il paziente che presenta una rapida normalizzazione dei test di funzionalità epatica, che non presenta dilatazione della via biliare può essere candidato sia ad una precoce colectomia (trasferimento dal reparto medico al reparto chirurgico) sia ad una colectomia in regime di elezione (circa sei settimane dopo).

Il paziente che presenta una rapida normalizzazione dei test di funzionalità epatica ma che presenta dilatazione della via biliare deve effettuare la colangio-RMN. Se la colangio-RMN non evidenzia calcoli nella via biliare il paziente può essere dimesso ed effettuare colectomia in regime di elezione circa sei settimane dopo. Se la colangio-RMN dimostra calcoli nella via biliare il paziente deve essere sottoposto ad ERCP con successiva colectomia in regime di elezione.

Il paziente che presenta pancreatite biliare deve ricevere un trattamento medico conservativo (sostegno del circolo, analgesia e ossigeno terapia). Sulla base della gravità clinica il paziente deve essere allocato in terapia intensiva o in degenza medica. Successivamente deve effettuare un controllo ecografico per confermare la presenza di calcoli. La TC dell'addome, nei casi ad evoluzione severa, deve essere richiesta tra il terzo e il decimo giorno per escludere una necrosi pancreatica. L'ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography) deve essere effettuata se coesiste ostruzione biliare o colangite. Successivamente il paziente va sottoposto a colectomia in elezione (priorità 30 giorni).⁴

Paziente con occlusione intestinale

L'occlusione intestinale può essere a carico dell'intestino tenue o del colon.

Occlusione intestinale del piccolo intestino

È generalmente conseguente a volvolo o ad aderenze; più raramente a patologia neoplastica. Clinicamente il paziente si presenta con dolore addominale, meteorismo e vomito. La valutazione iniziale oltre a includere l'esclusione di segni di peritonismo o la presenza di ernie comprende l'avvio di idratazione e analgesia, il posizionamento del sondino naso gastrico e del catetere urinario, gli esami ematochimici (inclusa la valutazione dei lattati) e una radiografia dell'ad-

dome e del torace. Il paziente deve essere successivamente sottoposto anche a TC dell'addome.

Il paziente clinicamente stabile con confermata sindrome aderenziale può seguire una terapia medica conservativa per 72 ore. Dopo 48 ore può essere utile effettuare RX con *gastrografin*. Se l'ostruzione non si risolve è raccomandato l'intervento chirurgico entro 5 giorni.

L'intervento chirurgico è indicato entro le sei ore nel forte sospetto di volvolo con consensuale ischemia quando il paziente si presenta febbrile, tachicardico, con l'obiettività di un addome peritonitico e le indagini di laboratorio evidenziano leucocitosi neutrofila, aumento degli indici di flogosi e acidosi metabolica.⁴

Occlusione intestinale del colon

L'occlusione del colon è un'emergenza clinica che richiede precoce identificazione e rapido intervento. Le principali cause includono una neoplasia (60%), una stenosi diverticolare (20%) e il volvolo (5%). Se il paziente è peritonitico l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro le sei ore; altrimenti deve essere sottoposto a TC addome entro le 24 ore e successivamente valutato per l'intervento.

Pianificazione dell'assistenza e definizione delle priorità

Dopo un attento esame obiettivo ed una valutazione dei parametri se verrà evidenziato un quadro peritonitico il paziente deve essere sottoposto ad esami ematochimici quali l'emocromo, la funzionalità renale con ionogramma, la glicemia, la proteina C reattiva, l'assetto coagulativo (tempo di Quick, aPTT) l'amilasi e la lipasi in caso di sospetta pancreatite, la procalcitonina e l'emogas-analisi arteriosa. Devono inoltre essere effettuate una prova crociata per un'eventuale emotrasfusione ed un ECG se il paziente ha una storia di malattia cardiovascolare o un'età > 50 anni.⁶

L'RX diretta addome deve essere eseguita nel sospetto di un'occlusione intestinale e/o di perforazione.

L'RX torace a paziente eretto può escludere una polmonite lobare (addome meta-pneumonico) e/o la presenza di aria libera.

L'ETG addome è fondamentale nel paziente con dolore addominale, in particolare per valutare colecisti/vie biliari, per escludere patologie renali o ginecologiche o eventuali raccolte.

La TC addome è indagine fondamentale nel paziente con una sepsi a partenza addominale o un quadro clinico di occlusione intestinale. In un paziente di età > 50 anni con un quadro di occlusione intestinale ma senza uno stato settico può escludere una patologia neoplastica (Tabella 7).

E' necessario escludere anche un quadro di shock (Tabella 8).

Terapia medica nel paziente chirurgico

L'approccio al paziente con addome acuto, oltre al supporto cardiocircolatorio quando necessario (che richiede l'utilizzo di fluidi intravenosi e vasopressori), prevede anche l'avvio della profilassi antibiotica, quando richiesta. Un'attenzione particolare riguarda la gestione della terapia antitrombotica nel perioperatorio di pazienti in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti, per i quali si rimanda all'apposito capitolo.

In Tabelle 9 e 10 sono riportate le raccomandazioni per la rianimazione iniziale e le raccomandazioni sull'uso dei vasopressori nel paziente con addome acuto e sepsi.⁷

La profilassi antibiotica deve essere effettuata qualora l'intervento chirurgico venga effettuato dopo circa 6 ore dall'instaurarsi del quadro clinico o il paziente sia portatore di valvola cardiaca o comorbidità che aumentino il rischio infettivo quali il diabete, uno stato di immunodepressione o una malattia periferica vascolare o quando debba essere sottoposto ad un intervento di chirurgia biliare o intestinale.

Altro elemento importante è la gestione della terapia antitrombotica nel paziente in trattamento anticoagulante o antiaggregante a cui si rimanda nel capitolo apposito.

Tabella 9. Raccomandazioni per la rianimazione iniziale.⁷

- 1) Una rianimazione secondo protocollo dei pazienti con ipoperfusione causata da sepsi (definite come una ipotensione persistente dopo l'iniziale somministrazione di fluidi o una concentrazione di lattati ≥ 4 mmol/L). Gli obiettivi durante le prime 6 ore di rianimazione:
 - a) Pressione venosa central di 8-12 mmHg
 - b) Pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg
 - c) Diuresi ≥ 0.5 ml/kg/hr
 - d) Saturazione venosa centrale (dalla vena cava superiore) o saturazione dell'ossigeno mista rispettivamente 70% o 65% (grado 1C di evidenza)
- 2) Nei pazienti con valori elevati di lattati mirare all'ottimizzazione della lattacidemia (grado 2C)

Tabella 10. Raccomandazioni sull'uso dei vasopressori.⁷

1. Si raccomanda un target iniziale della MAP con l'utilizzo dei vasopressori di 65 mmHg (grado 1C)
2. Si raccomanda l'uso della noradrenalina come prima scelta tra i vasopressori (grado 1B)
3. Si suggerisce l'utilizzo dell'adrenalina (in aggiunta e potenzialmente in sostituzione della noradrenalina) quando è necessaria l'aggiunta di un ulteriore farmaco per mantenere un'adeguata pressione sanguigna (grado 2B)
4. La Vasopressina (fino a 0.03 U/min) può essere aggiunta alla noradrenalina con l'obiettivo di innalzare la MAP o ridurre il dosaggio della noradrenalina (UG)
5. Basse dosi di vasopressina non sono raccomandate come prima scelta per il trattamento dell'ipotensione in corso di sepsi ed il dosaggio di vasopressina superiore a 0.03-0.04 U/min dovrebbero essere utilizzate solo come terapia di salvataggio
6. Si suggerisce l'utilizzo della dopamina come vasopressore alternativo alla noradrenalina solo in pazienti altamente selezionati (cioè pazienti con basso rischio di tachiaritmie e bradicardia assoluta o relativa) (Grado 2C)
8. Fenilefrina non è raccomandata nel trattamento dello shock settico ad eccezione delle seguenti circostanze: (a) l'utilizzo della noradrenalina è associato ad aritmie minacciose, (b) L'output cardiaco è alto e la pressione arteriosa persistentemente bassa o (c) come terapia di salvataggio quando la terapia combinata inotropo/vasopressore e basse dosi di vasopressina hanno fallito nel raggiungimento del target della MAP (grado 1C)
9. Si raccomanda di non utilizzare basse dosi di dopamina per la protezione renale (grado 1A)

Tabella 7. Approccio al paziente con addome acuto.⁶

Indagini laboratoristiche
Emocromo
Funzionalità renale
Ionogramma
Esame urine
Amilasi e lipasi in caso di sospetta pancreatite acuta
Assetto coagulativo (Tempo di Quick e aPTT)
Proteina C reattiva
Emogas-analisi arteriosa
Procalcitonina
ECG
Paziente con storia di malattia cardiovascolare
Età >50 anni
RX torace
RX diretta addome
ETG addome
TC addome

Tabella 8. Segni e sintomi del paziente in shock.⁶

Tachicardia
Ipotensione arteriosa o rapido calo pressorio
Estremità fredde
Sudorazione
Stato ansioso
Polipnea e iperventilazione
Confusione mentale fino ad uno stato di sopore

Conclusioni

Tutto il percorso del paziente che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico è scandito dal tempo e quindi ruota intorno al concetto del *TIME management*. Il tempo d'attesa per il ricovero, il tempo per espletare le attività di preparazione all'intervento e il tempo del periodo peri-operatorio. È quindi necessario definire un *TIME management* che non consiste nel fare il più possibile in un tempo definito ma nel fare le cose che consentano il raggiungimento dell'obiettivo facendo fluire il lavoro. Il *TIME management* nel processo chirurgico impone quindi la definizione degli obiettivi, il riconoscimento "dei ladri del tempo", la definizione delle priorità e delle urgenze, la definizione dei percorsi e il miglioramento nella capacità di gestione degli imprevisti e la gestione dei flussi. Le rilavorazioni, ossia il tempo speso a rifare attività già fatte da altri, i lavori inutili ossia il tempo sprecato per svolgere attività superflue, i doppi lavori e il tempo sottratto e rubato da altre attività sono i cosiddetti "ladri del tempo". Per utilizzare al meglio il nostro tempo occorre quindi programmare chi fa, che cosa, entro quando e con quali risorse.

Bibliografia

1. Goldwan L et al. Ten Commandments for effective consultation. Arch Intern Med. 1983 Sep;143(9):1753-5.
2. Geno J Merli, Howard H Weitz. Terapia medica pre e post-operatoria. Edizioni Minerva Medica 2012.
3. Whinney C., Michota F. Surgical Comanagement: A Natural Evolution of Hospitalist Practice. Journal of Hospital Medicine 2008; September/October (3).
4. 2014. Commissioning guide: Emergency general surgery (acute abdominal pain). Association of Surgeons of Great Britain and Ireland. http://www.asgbi.org.uk/en/publications/surgical_resources_and_documents.cfm.
5. Schepers N. et al. Early management of acute pancreatitis and its complications. Best practice and research clinical gastroenterology. 2013;27(5):727-43.
6. Emergency Surgery Guidance for providers, commissioners and service planners February 2011. Standards for unscheduled surgical care. <https://www.rcseng.ac.uk/publications/docs/emergency-surgery-standards-for-unscheduled-care>
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013 Feb;39(2):165-228.

Qualità, indicatori ed *audit* come strumento di miglioramento nell'assistenza del paziente complesso in chirurgia

Stefano De Carli,¹ Andrea Montagnani²

¹SOC 2^a Medicina Interna, ASUI di Udine, Presidio Ospedaliero-Universitario S. Maria della Misericordia; ²Azienda USL Toscana Sud-Est, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia

Introduzione

Un intervento in sanità è di qualità se soddisfa i criteri di efficienza, accessibilità, accettabile, sicuro e incentrato sul paziente. Il conseguimento, il mantenimento della qualità coinvolge tutti gli attori del sistema sanitario in un processo di miglioramento continuo. L'*audit* clinico è uno strumento della clinical governance per conseguire questi obiettivi. È un processo organizzato di revisione delle attività tra professionisti sanitari, finalizzato ad analizzare uno specifico problema rilevante dal punto di vista numerico, sul quale sia presente un'elevata variabilità di trattamento (anche tra reparti diversi della stessa azienda) e per i quali siano disponibili consolidate evidenze scientifiche. L'*audit* è presente anche nell'accreditamento, processo di certificazione del raggiungimento di uno standard prefissato. Tali standard di riferimento sono definiti da indicatori di processo (attività) e di outcome (esiti), che per essere tali devono essere utili e misurabile, devono permettere quindi i processi decisionali. Nonostante la crescente diffusione dell'accreditamento in sanità, non vi sono dati in letteratura che dimostrino che questo strumento migliori realmente la qualità delle cure, intese come outcome di salute, mentre favoriscono l'efficienza dei processi organizzativi. Nell'ambito dell'accreditamento e della qualità delle cure, soprattutto in un'ottica di una loro continuità si è venuta affermando la figura dell'*hospitalist* che nasce negli USA a metà degli anni '90. Non è una

figura specialistica a sé, ma un movimento che si identifica nella gran parte dei casi con uno specialista in medicina interna. La letteratura suggerisce che l'impiego dell'*hospitalist* nell'organizzazione ospedaliera, specie nei dipartimenti chirurgici riduca i tempi di degenza, la mortalità, i costi, una maggiore aderenza alle linee guida e un elevato grado di soddisfazione dei chirurghi e dei pazienti. Tuttavia la qualità dei lavori pubblicati spesso scarsa e di dimensioni eterogenee rendono necessario che in futuro siano disegnati studi con obiettivi omogenei ed indicatori di processo ed outcome utili per le diverse organizzazioni sanitarie regionali italiane.

La qualità in sanità

La definizione di qualità risulta essere ardua ed infatti in letteratura se ne trovano numerose; quella che ci pare più completa è quella dell'OMS, ovvero la "Disponibilità di un mix di servizi sanitari diagnostici e terapeutici tali da produrre con la maggiore probabilità, per il paziente, l'esito di un'assistenza sanitaria ottimale, compatibilmente con le conoscenze raggiunte dalla scienza medica ed il rapporto con fattori biologici quali l'età del paziente, la malattia da cui è affetto, le diagnosi secondarie concomitanti, le risposte al regime terapeutico, ed altri fattori connessi; con il minimo dispendio di risorse per raggiungere questo risultato; con il minor rischio possibile di ulteriori danni o disabilità in conseguenza a tale terapia; e con la massima soddisfazione possibile del paziente riguardo al processo di assistenza, alla sua personale interazione con il sistema sanitario ed ai risultati ottenuti".¹ Nel 2006, sempre l'OMS ha definito i fondamenti della qualità in sanità che ne costituiscono i pilastri (Tabella 1). Un intervento in sanità è infatti di qualità se è *efficace*, ovvero basato sulle migliori evidenze scientifiche e con risultati in grado di migliorare gli esiti di salute per la popolazione e l'individuo; *efficiente*, perché l'assistenza deve tendere a massimizzare l'uso delle risorse e ridurre/annullare gli sprechi; *accessibile*, deve quindi essere tempestivo e in grado di rispondere

Corrispondente: Andrea Montagnani, Azienda USL Toscana Sud-Est, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia.
E-mail: montagnaniand@gmail.com

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

©Copyright S. De Carli e A. Montagnani, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):155-161

adeguatamente ai bisogni di salute della popolazione che può accedere indipendentemente dallo stato sociale, *economico* e vicino alla sede di residenza; *accettabile* e *incentrato* sul paziente, perché l'assistenza deve tener conto delle preferenze del paziente; *sicuro*, poiché le prestazioni devono essere erogate minimizzando i rischi e i danni degli utenti; *equo*, ovvero deve essere rispettoso delle differenze di genere, razza, etnia, localizzazione geografica, stato socio-economico.² Tutte le azioni intraprese per costruire, preservare, promuovere e migliorare la qualità nell'assistenza sanitaria costituiscono un continuo processo volto a garantire il miglioramento qualitativo dell'assistenza sanitaria. Come riconosce lo stesso Donabedian, padre della qualità dell'assistenza in sanità, una garanzia della qualità assoluta non è raggiungibile, mentre è più realistico puntare al miglioramento continuo con obiettivi e livelli di eccellenza. Gli elementi che consentono di attivare un processo di miglioramento qualitativo sono 1) le risorse del sistema e 2) un disegno progettuale di semplificazione e di abbattimento degli ostacoli nelle diverse attività degli attori del sistema. Poiché il conseguimento della qualità è un processo dinamico, occorre che venga continuamente monitorato mediante il ciclo di monitoraggio della qualità. I relativi modelli disponibili in letteratura sono molteplici, ma tutti hanno in comune le seguenti tappe (Tabella 2): analizzare la situazione di partenza, porre obiettivi di miglioramento, progettare le azioni da apportare, mettere in atto la

strategia operativa, analizzare i risultati, per poi riprendere il ciclo. Il ciclo di miglioramento necessita il coinvolgimento di tutti gli attori sanitari coinvolti nel processo e ciò dovrebbe avvenire sia in modo formale, con momenti di formazione, comunicazione e condivisione a tutti i livelli del progetto di miglioramento, ma allo stesso momento diviene fondamentale l'aspetto informale che attraverso le buone pratiche comuni cerca di modificare i comportamenti. Quanto appena affermato è particolarmente vero nelle organizzazioni, come quella sanitaria, dove le relazioni sono prevalentemente orizzontali.

Audit clinico

L'*Audit* è uno strumento strategico nel miglioramento continuo della qualità e della clinical governance come è stato sottolineato dal Ministero della Salute con uno specifico documento.³ Sebbene siano ancora presenti alcune differenze interpretative nell'utilizzo dell'audit in medicina, è utilizzato come *processo organizzato di revisione dell'attività tra professionisti sanitari*. L'*Audit* può essere applicato ed è utilizzato in diversi contesti con differenti finalità: 1) l'audit nel processo di accreditamento finalizzato alle certificazioni di conformità; 2) l'audit concentrato su specifici eventi sia positivi che negativi (S.E.A.; Significant Event Audit) che presenta caratteristiche di occasionalità; 3) l'audit clinico, inteso come

Tabella 1. I pilastri della qualità in sanità - OMS 2006.²

Un intervento dovrebbe essere:	
Efficace	Basato sulle migliori evidenze scientifiche e con risultati in grado di migliorare gli esiti di salute per la popolazione e l'individuo
Efficiente	Massimizza l'uso delle risorse e ridurre/annullare gli sprechi
Accessibile	Tempestivo e in grado di rispondere adeguatamente ai bisogni di salute della popolazione indipendentemente dallo stato sociale
Economico e incentrato sul paziente	Deve tener conto delle preferenze del paziente
Sicuro	Minimizzando i rischi e i danni degli utenti
Equo	Rispettoso delle differenze

Tabella 2. Tappe del ciclo di monitoraggio.

Analisi	Analizzare la situazione di partenza
Obiettivi	Porre obiettivi di miglioramento
Progettazione	Progettare le azioni da apportare
Implementazione	Implementare la strategia operativa
Risultati	Analizzare i risultati
Riprendere il ciclo	

strumento strutturato finalizzato al miglioramento dell'appropriatezza e focalizzato su specifiche problematiche (Tabella 3). Più che estendere la trattazione sulle articolate modalità necessarie per impostare e condurre correttamente un audit clinico, per cui si rimanda alle specifiche pubblicazioni in materia e ai numerosi corsi dedicati a tale argomento, si desidera chiarire alcuni aspetti relativi al corretto utilizzo dell'audit clinico. In particolare: l'audit clinico è finalizzato ad analizzare uno specifico problema rilevante dal punto di vista numerico, sul quale sia presente un'elevata variabilità di trattamento (anche tra reparti diversi della stessa azienda), per cui siano disponibili consolidate evidenze scientifiche. Prevede l'analisi del problema oggetto di indagine, la definizione di un obiettivo a cui tendere, la misurazione della situazione di partenza e la definizione di obiettivi e misurazioni intermedie finalizzate a raggiungere e consolidare l'obiettivo concordato. Come molti strumenti di miglioramento è un processo ciclico in cui emerge la consapevolezza che il lavoro di implementazione del cambiamento è il vero ostacolo da superare e che sono necessari tempi considerevoli (mesi) per riuscire a interiorizzarlo e farlo diventare pratica consolidata. L'audit clinico prevede sia la consultazione dell'opportuna letteratura scientifica necessaria per definire le evidenze che supportano i cambiamenti che si vogliono introdurre, sia l'utilizzo di strumenti di consenso formali necessari per catalizzare la convergenza dei componenti il gruppo di lavoro.

Un ulteriore strumento clinico utile per il miglioramento della qualità, ma diverso dall'audit clinico, è rappresentato dai *Clinical Rounds* o meeting clinici. Come ben illustrato sui "Case Records of the Massachusetts General Hospital" e del *New England Journal of Medicine*, i *Clinical Rounds* sono una discussione formale di casi clinici in base ai dati clinici, strumentali, laboratoristici e anatomopatologici che coinvolge clinici con diverse competenze ed esperienze che stimolano il lavoro collaborativo e favoriscono i processi di miglioramento qualitativo di tipo informale, ovvero determinato dal condizionamento positivo del comportamento dei colleghi.

Accreditamento

L'*accreditamento* si discosta in ambito sanitario dai percorsi di qualità o di gestione organizzativa:

è un *processo di certificazione del raggiungimento di uno standard prefissato*, per cui il processo è molto più vincolato. Prescindendo dalla trattazione dei diversi sistemi e contesti dell'accreditamento (istituzionale, all'eccellenza, tecnologico, professionale, formativo, ecc.), è importante focalizzare la nostra attenzione sugli indicatori, sulle loro caratteristiche e sulle finalità dei processi di accreditamento. La definizione e le caratteristiche dell'indicatore risultano cruciali: 1) accuratezza; 2) riproducibilità; 3) univocità. I risultati di un processo di accreditamento, vengono riportati in una griglia valutativa in cui sono presenti: la definizione del requisito valutato, il relativo criterio oggetto di valutazione, la definizione dello standard rispetto al quale viene valutata la struttura, l'evidenza richiesta per documentare il raggiungimento dello standard e il valore rilevato dal valutatore e l'esito (che solitamente viene declinato in conforme/parzialmente conforme/non conforme). Ebbene per poter permettere al valutatore di sintetizzare il proprio giudizio in termini di conformità emerge l'importanza della corretta definizione di un indicatore. Per una trattazione delle caratteristiche degli indicatori in termini di riproducibilità ed accuratezza rimandiamo alla consultazione della specifica e copiosa letteratura in materia.^{4,5} In questa sede ci limitiamo a ricordare che occorre distinguere fra accreditamento istituzionale, obbligatorio e quello su base volontaria mediante apposite agenzie (es. Joint Commission). L'accreditamento istituzionale del Ministero della Salute, nasce per uniformare i modelli di accreditamento regionali, anche al fine di armonizzare l'Italia ai restanti membri UE in un'ottica di assistenza sanitaria transfrontaliera. È stato predisposto dal Tavolo e approvato dalla Conferenza permanente per i rapporti lo Stato e le Regioni e le Province autonome nel 2012, e individua 8 criteri e 28 requisiti essenziali per poter ottenere e mantenere l'accreditamento istituzionale. Per approfondimenti si rinvia al manuale pubblicato nel 2015, ovvero "La proposta di modello per l'accreditamento delle strutture ospedaliere".⁶ Va ricordato che l'accreditamento volontario, benché omogeneo, in quanto garantito da agenzie sovranazionali, non sostituisce quello istituzionale.

Tabella 3. Vari tipi di *Audit*.

<i>Audit</i> nel processo di accreditamento	Finalizzato alle certificazioni di conformità
<i>Audit</i> su specifici eventi	Su eventi sia positivi che negativi (S.E.A.; <i>Significative Event Audit</i>), presenta caratteristiche di occasionalità
<i>Audit</i> clinico	Finalizzato al miglioramento dell'appropriatezza e focalizzato su specifiche problematiche

Indicatori di *outcome* e indicatori di processo

Si definisce indicatore lo *strumento che permette di misurare un fenomeno o una condizione*. Gli indicatori sono variabili ad alto contenuto informativo, che consentono una valutazione sintetica di fenomeni complessi e forniscono gli elementi necessari a orientare le decisioni.⁷ In un processo di accreditamento, in cui gli esiti devono essere certi in quanto garantiscono il cittadino sulla sicurezza e qualità delle prestazioni erogate da strutture (autorizzate e accreditate secondo normativa vigente), è necessario che ciò che si vuole valutare sia effettivamente misurabile. Sotto questo aspetto l'indicatore rappresenta uno strumento indispensabile. Per ottenere e mantenere l'accredimento è necessario individuare degli indicatori, definendo gli standard ai quali confrontarli. In un'azione di monitoraggio o di miglioramento qualitativo un indicatore deve dare un'informazione in grado di portare a modificare un comportamento o a determinare un processo decisionale. Un indicatore può essere *quantitativo* e quindi numerico (es. il valore di Hb glicata target da raggiungere), oppure *qualitativo* (es. numero di reclami dei pazienti). Gli indicatori utili a monitorare la performance possono essere di *esito (outcome)* o di *processo*. Gli indicatori di esito sono considerati indicatori di salute, infatti sono grado di dare una misura degli effetti globali dei processi di cura nel loro insieme essendo quindi affidabili nel definire la qualità delle azioni globali all'interno di un'organizzazione. Il classico esempio è quello di ottimi chirurghi che pur eseguendo interventi perfetti con buoni indicatori di processo, mostrano complicanze post-operatorie e assistenza perioperatoria scadente con un incremento di mortalità o prolungamento del ricovero, quindi con cattivi outcome (indicatore di esito). Tuttavia gli indicatori di processo sono *più sensibili e permettono confronti più omogenei* e sono quindi più semplici da standardizzare e utilizzare. Inoltre gli indicatori di outcome hanno variabili che possono determinare difficoltà o errori di interpretazione. Ad esempio strutture che curano pazienti più complessi, anziani e con comorbidità avranno più probabilmente esiti peggiori rispetto a quelle che trattano pazienti giovani e meno fragili, pur potendo avere processi di cura migliori. Si può quindi concludere che *gli indicatori di esito sarebbero più desiderabili, ma sono meno applicabili rispetto a quelli di processo che appaiono più facilmente disponibili, rilevanti e pratici*.⁸ Tuttavia, nonostante i progressi nello sviluppo di indicatori di processo, vi sono tuttora dei limiti di affidabilità. Sono stati individuati quattro criteri critici per gli indicatori di processo:⁹ 1) il processo di cura deve possedere forti evidenze che porti a miglioramenti degli esiti. Ad esempio non deriva da un singolo trial, ma da evidenze di linee guida. 2) il

processo di cura deve individuare interventi che siano basati sulle evidenze. Ad esempio dopo un evento coronarico acuto è semplice valutare l'introduzione dell'ASA in terapia, mentre è aleatorio misurare la qualità delle indicazioni fornite al paziente in merito alla cessazione del fumo. 3) il processo deve avere pochi passaggi per esserne definita l'efficacia. Ad esempio è semplice definire l'appropriatezza di una terapia, più complesso è il monitoraggio dello screening del pap-test, dove l'esecuzione di per sé non è sufficiente, essendo pure importanti aggiungere, ad esempio, la qualità della lettura e il timing della scadenza dell'esecuzione periodica. 4) L'effetto dell'applicazione dell'indicatore non deve causare effetti avversi che possono essere controproducenti. Per esempio la tempestività con cui si inizia una terapia antibiotica in caso di sepsi, essendo empirica, può avere come effetto collaterale la possibilità di indurre antibiotico-resistenza batterica.

Quali benefici derivano dall'accredimento?

Tutti i programmi di accreditamento sono accomunati dalla finalità di miglioramento della qualità delle cure (Tabella 4). Si differenziano sulle modalità con cui viene determinata la performance dell'organizzazione rispetto agli standard. Possono infatti essere effettuati mediante autovalutazione, oppure con monitoraggio di un ente esterno. Anche i costi per il conseguimento dell'accredimento non sono facilmente determinabili, specie quando si vada a confrontarli con i benefici attesi. Uno studio australiano¹⁰ ha eseguito una valutazione dei costi dell'accredimento in sei strutture attraverso un activity based cost analysis, concludendo che l'impatto finanziario dell'accredimento varia sulle strutture 0.03% allo 0.60%, essendo tendenzialmente più gravoso nelle strutture di più piccole dimensioni. Secondo gli autori questa differenza sembra potersi attribuire alla minimizzazione dei costi fissi del processo di accreditamento nelle strutture di maggiori dimensioni. Se si considera che la gran parte degli studi in letteratura coinvolge strutture accademiche e di

Tabella 4. Temi della griglia valutativa del processo di accreditamento.

Definizione del requisito
Criterio oggetto di valutazione
Definizione dello standard
Evidenza richiesta
Valore rilevato dal valutatore
Esito

grande dimensioni, se ne deduce che non è possibile declinare i dati dei vantaggi derivanti dai processi di accreditamento su tutte le strutture sanitarie. Mentre l'accREDITamento in sanità sembra avere effetti favorevoli sui comportamenti dei vari componenti del sistema in termini di migliore performance, di clima organizzativo e qualità percepita del paziente,¹¹ non è altrettanto dimostrato in termini di miglioramento della qualità delle cure, ovvero di outcome di salute. Una recente revisione sistematica della letteratura¹² ha potuto analizzare tre precedenti analoghi studi di revisione e un solo trial clinico randomizzato rispetto 915 articoli reperiti su PubMed, Embase e Cochrane, suggerendo la scarsa qualità metodologica degli studi. Ciò pare in parte legato, come già ricordato in precedenza al fatto che gli indicatori di esito rispetto a quelli di processo sono di difficile misura e sono per natura tanto più eterogenea quanto più complessi sono i processi di cura. Ciò è vero in particolare nel paziente internistico dove è più difficile avere degli standard di riferimento a differenza del paziente chirurgico in regime di elezione o nei servizi (es.: radiologia, endoscopia, laboratorio). Lo studio ha quindi evidenziato come le procedure di accreditamento a fronte di investimenti gravosi in termini economici e di impegno da parte del personale che viene distratto dalle attività di cura quotidiane, migliorano sicuramente i processi di cura, ma non sembrano avere effetti positivi significativi sulla qualità delle cure in termini di outcome di salute e di sicurezza delle cure. Gli autori concludono che, prima di intraprendere nuovi studi, data l'eterogeneità dei processi che possono almeno in parte spiegare i risultati deludenti, occorrerebbe identificare quali dimensioni possono prevedibilmente avvalersi di un impatto positivo dal processo di accreditamento e orientare gli sforzi su tali obiettivi.

L'internista in chirurgia, ovvero l'*hospitalist*: indicatori, accreditamento e qualità delle cure

La figura dell'*hospitalist* nasce in Nord America (USA e Canada) a metà degli anni '90 con l'obiettivo di unificare e coordinare i processi di cura dei pazienti ospedalieri. Precedentemente nel sistema sanitario americano il paziente ricoverato era seguito dal proprio medico di fiducia, ma la complessità delle cure e le difficoltà di poter essere presenti anche in ospedale richiedeva una nuova figura professionale. Nasce così il movimento dell'*hospitalist*, che non costituisce una specialità a sé e si identifica nella gran parte dei casi in uno specialista in Medicina Interna.

L'*hospitalist* è lo specialista dell'*hospital care*, è il medico che si assume la responsabilità complessiva del paziente ricoverato, anche in un'ottica di co-management. L'*hospitalist* è divenuto negli USA l'elemento portante dell'implementazione di

efficienza, sicurezza e qualità, determinando una maggiore appropriatezza con conseguente riduzione dei costi e della degenza media ed una maggiore aderenza alle linee guida.

Il modello di assistenza con *hospitalist* si propone di individuare un medico responsabile delle cure ospedaliere che cooperi e coordini le attività specialistiche attivate durante il ricovero ospedaliero. L'*hospitalist* diviene, quindi, il garante della continuità assistenziale durante il periodo delicatissimo della fase acuta ed in particolare della ammissione ed ancor più della dimissione dall'ospedale verso il territorio. Il concetto di *hospitalist* sembra trovare una particolare applicazione nell'area chirurgica dove, a parte la problematica chirurgica, il paziente presenta importanti comorbidità la cui corretta gestione determinano le performance chirurgiche a breve e lungo termine. Alcune pubblicazioni sono relative ad esperienze di *hospitalist* non esclusivamente in area chirurgica, ma comunque possono fornire un'idea delle potenzialità di tale modello nell'ambito chirurgico dove il professionista chirurgo è particolarmente concentrato e assorbito dalla sala operatoria. Solo alcuni lavori pubblicati di singole esperienze sembrano confermare che la presenza dell'*hospitalist* in area chirurgica migliora la qualità assistenziale percepita dei pazienti, ma anche dei chirurghi stessi indipendentemente dal raggiungimento degli obiettivi primari degli studi.¹³ Non esistono, pertanto, numerose e forti evidenze, aprendo quindi un importante campo di ricerca futura.

Gli autori delle revisioni sistematiche e delle metanalisi sottolineano i gravi problemi metodologici con cui sono stati condotti la gran parte degli studi. Un trial clinico particolare interesse è uno studio canadese¹⁴ che ha confrontato i termini di costi e qualità assistenziale, intesa come tassi di mortalità e di ricovero a 30 giorni, giornate di degenza organizzazioni ospedaliere tradizionali, rispetto a quelle con la presenza dell'*hospitalist*. Le modalità organizzative tradizionali prevedevano che il paziente fossero seguiti dal proprio medico di famiglia o da un internista con conformazione sub specialistica. Nonostante lo studio avesse limitazioni, in particolare per essere stato condotto in un solo stato canadese e non essere riuscito a fornire dati in termini economici efficienza delle cure, ha tuttavia evidenziato come negli ospedali di comunità dove l'*hospitalist* era incardinato nell'organizzazione ci fossero migliori risultati, malgrado gli *hospitalist* avessero seguito più pazienti con maggiore complessità assistenziale (misurata con Charlson score per le comorbidità). Una revisione sistematica¹⁵ ha comparato 65 studi da cui è emerso come l'*hospitalist* impatti positivamente sulla durata dei ricoveri e i costi, ma non vi siano differenze quando si considerino come indicatori di processo quelli di qualità assistenziale. Questo probabilmente è dovuto al fatto che nonostante

l'hospitalist abbia una formazione specifica, la preparazione peculiare non sarebbe sufficientemente sensibile per differenziarlo dagli altri medici dei sistemi organizzativi sanitari tradizionali. Ne consegue che l'hospitalist sembra essere più efficiente in quanto capace di offrire le medesime cure in tempi più brevi. Ciò potrebbe trovare spiegazione dall'osservazione che in letteratura l'efficiente impiego degli indicatori di processo e i migliori risultati sono ottenuti dai sanitari che li impiegano più frequentemente.¹⁶ Una migliore confidenza con i processi di cura comporta infatti una più favorevole associazione ad un aumento del volume di lavoro e al miglioramento degli outcome. Similmente, una più recente metanalisi conferma la riduzione della degenza media senza incrementare i costi nelle strutture in cui operano gli hospitalist.¹⁷

Conclusioni

Non essendo ancora diffusa in Italia la figura dell'hospitalist, non abbiamo dati in letteratura in tal senso. Il sistema sanitario nazionale italiano ha un'organizzazione differente, pertanto quanto fin qui trattato non può essere declinato nelle nostre realtà ospedaliere. Le differenze organizzative tra i sistemi regionali e addirittura all'interno delle stesse regioni, nonché dall'eterogeneità con cui sono stati costituiti i dipartimenti, determina una reale difficoltà nell'implementazione del modello Hospitalist nella realtà italiana. La specialità di Medicina Interna sembra particolarmente adatta a formare professionisti capaci di calarsi in un ruolo di hospitalist, ovvero del professionista che segue il paziente nella fase acuta ospedaliera e proprio per la sua qualità multidisciplinaria è capace di interfacciarsi e coordinare un'attività specialistica ed ultraspecialistica sul paziente nel suo periodo di degenza acuta. Allo stesso momento l'aspetto generalista della Medicina Interna consente la miglior interazione con i medici territoriali al momento critico della dimissione dal reparto ospedaliero. Questi aspetti che risultano generalmente veri pensando ad un reparto ospedaliero, divengono ancor più forti concentrando l'attenzione all'area chirurgica, dove per modelli organizzativi lo specialista chirurgo è proiettato alla fase operatoria, e quella iperacuta pre- e post-operatoria mentre l'hospitalist potrebbe facilitare il processo di cura completo dall'ingresso alla dimissione del paziente chirurgico acuto.

E' comunque necessario che in un prossimo futuro vengano disegnati degli studi che valutino l'impatto dell'internista in area chirurgica nelle strutture ospedaliere italiane, utilizzando gli strumenti dell'accreditamento, come gli indicatori e outcome utili ed efficaci, ma innanzitutto avendo come obiettivo la cura del paziente, perché citando

Donabedian: *L'assistenza sanitaria è una missione sacra. [...] un'impresa morale e un'impresa scientifica, ma non fundamentalmente commerciale. Non stiamo vendendo un prodotto. Non abbiamo un consumatore che capisce tutto e fa scelte razionali - e includo me stesso qui. Medici e infermieri sono amministratori di qualcosa di prezioso. [...]. In definitiva il segreto della qualità è l'amore. Devi amare il paziente, bisogna amare la vostra professione, devi amare il tuo Dio. Se si dispone di amore, si può quindi lavorare a ritroso per monitorare e migliorare il sistema.*¹⁸

Bibliografia

1. W.H.O.:The principles of quality assurance. Ufficio Regionale per l'Europa, Euro N. 94, 1988.
2. W.H.O. Quality of Care – A process for making strategic choices in Health systems.2006
3. Dipartimento della qualità direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema. L'audit clinico. (2011) Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf
4. Morosini P, Palumbo G. Indicatori per l'accreditamento professionale e il benchmarking. Accredimento dei servizi sanitari in Italia (1998). Centro Scientifico editore, Torino.
5. Morosini P, Piergentisi P. Accredimento volontario di eccellenza (2009), Maggioli editore.
6. AgeNaS. Manuali per l'accreditamento istituzionale <http://www.agenas.it/primo-piano/manuali-per-accreditamento-istituzionale/798-manuali-per-accreditamento-istituzionale?jjj=1470568972414>
7. Focarile F. Gli indicatori, IV edizione. Centro Scientifico Editore (2001).
8. Mant J. Process versus outcome indicators in the assessment of quality of health care. *Int J Qual Health Care* 2001; 13 (6); 475-80.
9. Chassin M.R, Loeb J.M. et al. Accountability Measures - Using Measurement to Promote Quality Improvement. *NEJM* 2010; 367 (7); 683-8.
10. Mudford G, Greenfield D, et al. Counting the cost of accreditation in acute care: an activity-based costing approach, *BMJ Open* 2015;5:e008850 doi:10.1136/bmjopen-2015-008850.
11. Braithwaite J, Greenfield D et al. Health service accreditation as a predictor of clinical and organisational performance: a blinded, random, stratified study. *Qual Saf Health Care*. 2010 Feb;19(1):14-21. doi: 10.1136/qshc.2009.033928.
12. Brubakk K, Vist GE. A systematic review of hospital accreditation: the challenges of measuring complex intervention effects. *BMC Health Serv Res*. 2015 Jul 23;15:280. doi: 10.1186/s12913-015-0933-x
13. Pausjenssen L, Ward HA, Card SEAn internist's role in perioperative medicine: a survey of surgeons' opinions. *BMC Fam Pract*. 2008 Jan 21;9:4. doi: 10.1186/1471-2296-9-4.
14. Yousefi V, Chong CA. Does implementation of a

- hospitalist program in a Canadian community hospital improve measures of quality of care and utilization? an observational comparative analysis of hospitalists vs. traditional care providers. *BMC Health Serv Res.* 2013 Jun 5;13:204. doi: 10.1186/1472-6963-13-204.
15. White HL, Glazier RHBMC Med. Do hospitalist physicians improve the quality of inpatient care delivery? A systematic review of process, efficiency and outcome measures 2011 May 18;9:58. doi: 10.1186/1741-7015-9-58.
 16. Halm E, Lee C, Chassin M. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med.* 2002;137:511-52.
 17. Rachoin JS, Skaf J et al. The impact of hospitalists on length of stay and costs: systematic review and meta-analysis. *Am J Manag Care.* 2012 Jan 1;18(1):e23-30.
 18. Ayanian, JZ, Markel H. Donabedian's Lasting Framework for Health Care Quality. *N Engl J Med* 2016;375:205-207.

Non-commercial use only

Quali proposte ed evidenze per nuovi modelli organizzativi in cui l'internista può assumere un ruolo fondamentale?

Andrea Fontanella,¹ Mauro Campanini²

¹Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; ²Dipartimento di Medicina, Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia

Una visione moderna della Medicina Interna prevede nuovi aspetti organizzativi e gestionali. Compito di una Società Scientifica è quello di approfondire questi argomenti, fare ricerca sugli stessi per poter poi iniziare un'adeguata formazione e agire sulle istituzioni per realizzarli nella pratica clinica.

Dai nostri rilievi epidemiologici emerge in modo molto evidente che i pazienti ricoverati in Ospedale sono sempre più anziani, co-morbidi e assumono una politerapia. Queste caratteristiche, se sono tipiche dei pazienti delle Medicine Interne, sono oramai proprie anche dei pazienti chirurgici, con la differenza che nel loro percorso clinico s'inserisce specificatamente l'elemento "intervento" che modifica acutamente l'o-meostasi dell'organismo.

Questi fattori negli ultimi anni stanno determinando un rilevante impatto sull'organizzazione delle aree chirurgiche, in particolare dei blocchi operatori. L'innalzamento dell'età media della popolazione, l'incremento costante degli interventi chirurgici, la progressiva riduzione della durata di degenza pre-post operatoria, il contenimento dei tempi di attesa per gli interventi, le sedute protratte, il potenziamento dei percorsi extra ospedalieri, i rapidi progressi della tecnologia di supporto, sono un insieme di fenomeni che possono rappresentare delle criticità attorno alle aree operatorie. Tali situazioni devono essere presidiate e ricondotte a un governo unitario, secondo una logica di processo di assistenza perioperatoria, per permettere un maggior controllo dei fattori di rischio, delle condizioni di sicurezza, garantendo allo stesso tempo

maggior continuità assistenziale e di presa in carico del paziente. Il ricorso sempre più frequente alla chirurgia ambulatoriale o al modello di day surgery, richiede, inoltre, di rivedere e modulare l'offerta dei programmi operatori, sviluppando processi di dimissione precoce, programmi e interventi di educazione terapeutica di preparazione all'auto-cura, programmi di continuità assistenziale per affidare il paziente ai servizi territoriali per le attività di riabilitazione e di assistenza a domicilio.

Nell'ambito delle aree chirurgiche e dei blocchi operatori sono necessarie attività di sviluppo e d'innovazione tecnologica, che dovranno inevitabilmente portare a una diversa modulazione dell'offerta nei confronti di una popolazione di pazienti che presenta bisogni assistenziali evoluti e sempre più complessi.

Tutti questi elementi stanno impattando sull'organizzazione dei servizi in modo significativo; le Organizzazioni Sanitarie di contro stanno reagendo con la messa in essere di azioni di miglioramento e d'implementazione dei loro processi produttivi, anche alla luce delle più aggiornate evidenze scientifiche e tecnologiche del settore.

L'internista, l'unico specialista della complessità, vero responsabile del Governo Clinico, è in grado di affrontare il paziente chirurgico nel suo insieme, nel prendersi carico della persona e non della malattia. È ovvio che in questo percorso l'internista si debba avvalere delle competenze anche degli altri specialisti di estrazione medica ma quello che fa realmente la differenza è la presa in carico totale del paziente, non la sua frammentazione e parcellizzazione in molteplici consulenze, che, spesso, non fanno altro che originare esami inutili e allungare la fase preoperatoria e la degenza ospedaliera nel suo insieme. Questa funzione non deve essere "a chiamata" bensì istituzionalizzata, effettuata in modo precoce e continuativo, da una persona dedicata, formata in modo coerente con le esigenze nel reparto dove opera.

Sono molti gli aspetti affrontati in questa monografia dedicata alla medicina perioperatoria analizzando i molteplici lati delle necessità cliniche, prima e dopo l'intervento. Da un lato si sono considerate le

Corrispondente: Andrea Fontanella, Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli, Italia.
E-mail: andreafontanella52@gmail.com

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

©Copyright A. Fontanella e M. Campanini, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(2):162-163

peculiarità connesse alle diverse specialità chirurgiche, dall'altro gli aspetti generali e comuni a tutti i pazienti. Mi riferisco alla gestione della terapia anticoagulante, a quella infusiva, alla terapia del dolore e alla nutrizione clinica.

Sostanzialmente sono stati valutati i vari aspetti del co-management, secondo il concetto dell'hospitalist, in ortopedia, neurochirurgia e nei vari Centri Trapianti.

Altro lato della questione è la gestione sempre più frequente di pazienti chirurgici in Medicina Interna, ad esempio nel caso dell'occlusione intestinale, che richiede un'attenta selezione delle priorità e un accurato monitoraggio, per individuare coloro che devono essere sottoposti a intervento senza ritardare lo stesso.

L'aspetto organizzativo principale è, quindi, quello di favorire, secondo la logica dei programmi di miglioramento della qualità, l'implementazione dell'assistenza perioperatoria sotto il profilo della sicurezza, della presa in carico del paziente, della continuità delle cure perioperatorie (dal territorio all'ospedale e dall'ospedale al territorio, dalla degenza al blocco operatorio e dal blocco operatorio alla degenza di diversa intensità), dell'approccio unitario alla risposta clinico-assistenziale del processo peri-operatorio, dello sviluppo di processi di integrazione professionale. Nel rispetto reciproco delle competenze e delle responsabilità dei diversi professionisti, sono indispensabili modalità integrate di erogazione delle attività sanitarie previste nel processo di assistenza perioperatoria, alla luce anche dei nuovi assetti giuridici attribuiti alle professioni sanitarie non mediche. Sono pertanto necessari modelli che prevedano l'utilizzo della risorsa infermieristica e tecnica in modo avanzato, facendo esercitare competenze che in Italia sono svolte ancora esclusivamente da personale medico e che possono essere attribuite con l'attuale regime ordinistico anche al personale infermieristico. Questo è tipico dello spirito FADOI e del continuo sostegno e collaborazione con l'ANIMO, alla continua ricerca del comune miglioramento delle qualità di cure. La lunga stagione della dipendenza dal medico dell'infermiere e di altri professionisti sanitari è perdurata fino al varo della legge 42/99 che, nel dettare disposizioni in materia di professioni sanitarie, ha sostituito allo status di "professionista sanitario ausiliario" quello di "professionista sanitario" *tout court*. Infermiere, ostetrica, fisioterapista e altri non sono più stati inquadrati come

figure ancillari del medico ma a questi equi ordinate. Con una loro, più o meno ben definita, sfera di autonomia. Tutto ciò ha determinato, o deve farlo, un mutamento degli schemi relazionali consolidatisi nei decenni precedenti.

Gli obiettivi di un percorso peri-operatorio nei pazienti critici e/o fragili fundamentalmente si possono riassumere nei seguenti quattro: i) garantire un'adeguata preparazione preoperatoria, sia in regime di elezione che di urgenza per condizione clinica e/o tipologia di intervento al fine di ottenere uno stato clinico ottimale che permetta al paziente di tollerare lo stress chirurgico; ii) aumentare la percentuale di pazienti che ricevono un trattamento appropriato delle loro comorbidità, prima della procedura; iii) ridurre il rischio che una valutazione preoperatoria incompleta porti a ritardi e/o cancellazione dell'intervento; iv) miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria nell'immediato postoperatorio.

Per raggiungere tale obiettivo, è necessario individuare un'unità perioperatoria (nell'ambito del reparto di degenza oppure autonoma rispetto agli altri reparti) a carattere multidisciplinare e multi-professionale in cui il Medico Internista interagisca con gli anestesisti-rianimatori e i chirurghi. Quest'area dovrebbe essere caratterizzata dall'alta complessità assistenziale e gestita da personale infermieristico adeguatamente formato che garantisca le relazioni fra le diverse espressioni specialistiche, sulla base di percorsi clinico-assistenziali condivisi.

In questo modo ogni figura professionale specialistica potrà agire nell'ambito della propria area di competenza per risolvere le diverse problematiche cliniche, proprie di ogni singolo paziente. Tale percorso dovrà essere condiviso per modalità, organizzazione e responsabilità dalle discipline coinvolte, tenendo anche conto di eventuali esperienze o realtà assistenziali già esistenti.

Abbiamo inteso, quindi, con questa monografia offrire alcuni spunti culturali formativi per il medico internista anche al fine di sensibilizzare tutta la medicina interna al problema e per avere poi gli strumenti per interagire con gli organi decisori al fine di rendere attuativa la "medicina interna perioperatoria" sempre nell'ottica di garantire la miglior cura possibile ai pazienti ricoverati.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in *lingua italiana*.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Pubblicato: marzo 2017.