

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



nono modulo

© 2004 Pillole.org

COME SI EFFETTUA UNA RICERCA BIBLIOGRAFICA

Può succedere che il mmg si trovi nella necessità di eseguire una ricerca bibliografica su un dato argomento. Di seguito vengono dati alcuni suggerimenti pratici di orientamento che si basano sulla mia esperienza personale e pertanto non hanno alcuna pretesa di completezza e di sistematicità.

Per prima cosa si può cercare sulla banca dati della Cochrane (www.cochrane.org) e su quella di Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com). Quest'ultima è stata recentemente resa disponibile gratuitamente in versione cartacea a tutti i MMG italiani dal Ministero della Salute. In caso di ricerca negativa il passo successivo è quello di cercare una Linea Guida di buona qualità. Una collezione di linee guida si può reperire attraverso i links messi a disposizione dal Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE) al sito www.gimbe.org.

In caso non si raggiunga lo scopo si può tentare con una ricerca sulla banca dati di Medline attraverso Pub-Med (www.ncbi.nlm.nih.gov). La ricerca tramite Medline richiede però una buona conoscenza metodologia per non correre il rischio di ritrovarsi sommersi da moltissimi studi che non hanno nessuna rilevanza con il quesito posto.

Per ultimo si potrà ricercare l'argomento desiderato sfruttando i motori di ricerca delle principali riviste mediche. Le riviste mediche si distinguono in primarie (quelle che pubblicano lavori originali) e secondarie (quelle che pubblicano revisioni e commenti dei lavori pubblicati sulle riviste primarie).

Tra le riviste primarie ricordiamo: BMJ (<http://bmj.com>), Lancet (www.thelancet.com), New England Journal of Medicine (www.nejm.org), JAMA (<http://jama.ama-assn.org>).

Tra quelle secondarie particolarmente utili sono: Bandolier (www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/), Journal Watch (<http://general-medicine.jwatch.org>), Canadian Medical Association Journal (www.cmaj.ca) che però pubblica anche lavori originali, Australian Prescriber (www.australianprescriber.com), American Family Physicians Journal (www.aafp.org/afp.xml). Molto utile è anche la consultazione, gratuita, di Medscape (www.medscape.com) in cui si può trovare praticamente tutto. Ovviamente solo la pratica permetterà poi a ognuno di selezionare le fonti più utili per le proprie esigenze.

La trasferibilità degli studi

Avvertenze.

Questo capitolo è abbastanza inconsueto in un manuale di Medicina. Per questo abbiamo usato due corpi tipografici diversi: chi non desidera approfondire troppo l'argomento può benissimo saltare le parti in caratteri più piccoli.

Quando si analizza un trial si è soliti distinguere una validità interna ed una validità esterna.

La **validità interna** riguarda la qualità metodologica dello studio.

Il primo punto è la bontà della randomizzazione. Questo processo garantisce la perfetta confrontabilità dei due bracci. Senza entrare in particolari tecnici bisogna comunque considerare che una metodica di randomizzazione non adeguata può portare a sovrastimare l'efficacia del trattamento.

Il secondo punto da valutare è la qualità del mascheramento. Gli studi di solito possono essere in cieco semplice (solo il paziente non sa che tipo di trattamento sta facendo), cieco doppio (anche lo sperimentatore è mascherato), cieco triplo (se è mascherato anche il valutatore). Anche la mancanza di cecità, o una cecità non adeguata, può portare a sovrastimare l'efficacia di un trattamento.

Un terzo aspetto da considerare sono gli outcomes. Gli outcomes più importanti sono quelli clinici che vengono suddivisi in primari (per esempio il numero totale dei decessi o il numero degli infarti,

ecc.) e secondari (outcomes clinici di minore importanza, per esempio numero dei ricoveri per scompenso cardiaco). Vi sono infine outcomes surrogati (cioè outcomes che si presume collegati ad eventi clinici, per esempio ipercolesterolemia), che sono meno significativi dal punto di vista clinico in quanto non è detto che ad un miglioramento dell'end-point surrogato corrisponda un beneficio clinico (vedi per altri particolari il capitolo sulla EBM).

Altri punti da valutare sono la completezza e la qualità del follow-up. Il follow-up deve essere abbastanza lungo rispetto all'end-point che ci si propone di valutare (per esempio se si vuol valutare l'efficacia di un farmaco antipertensivo nel ridurre la frequenza di eventi cardiovascolari è necessario prevedere un follow-up di qualche anno altrimenti i benefici del trattamento potrebbero non essere evidenti).

Inoltre bisogna stabilire se l'analisi dei dati è stata fatta secondo l'intenzione a trattare (cioè se tutti i pazienti persi nel follow-up sono stati comunque considerati nell'analisi come non fossero mai usciti dallo studio) oppure per protocol (si prendono in considerazione solo i pazienti rimasti e non quelli persi). Per esempio nello studio ISIS 2 (che valutava l'efficacia dell'aspirina nell'infarto) più di un quarto dei pazienti era persa al successivo follow-up. In questi casi, secondo alcuni autori, bisognerebbe considerare i drop-outs nel gruppo in trattamento come deceduti e quelli del gruppo controllo come viventi. Se si applica tale approccio (troppo drastico?), i benefici dell'aspirina scompaiono.

Da ultimo la validità interna di un trial deve considerare la numerosità del campione. Solo una numerosità adeguata del campione permette allo studio di avere una certa potenza statistica. Tralasciamo altri aspetti importanti ma estremamente tecnici come per esempio la misclassificazione degli end-point, di cui accenneremo comunque nei capitoli sugli screening oncologici.

La **validità esterna** di un trial prende in considerazione alcuni aspetti che vedremo subito e inoltre la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

Un primo punto riguarda i criteri di arruolamento, cioè le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio e di quelli esclusi. Spesso gli studi escludono gli anziani con pluripatologie, mentre le donne tendono ad essere meno rappresentate. Per esempio l'esclusione di pazienti più gravi o con determinate patologie può portare a selezionare una popolazione che non corrisponde a quella che vediamo nella pratica di tutti i giorni.

Negli studi sulla efficacia dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco è stata dimostrata una efficacia di questi farmaci nella riduzione della mortalità. Tuttavia gli studi escludevano pazienti anziani (in genere con età > 65 anni), quelli con comorbidità associata, quelli con valori di creatinina > 2,5-3 mg/dL, mentre i pazienti con fibrillazione atriale erano poco rappresentati. Inoltre in tutti gli studi erano arruolati solo pazienti con frazione di eiezione inferiore al 40% (quindi affetti dal cosiddetto scompenso da disfunzione sistolica) ed erano esclusi pazienti con scompenso ma frazione di eiezione conservata (cosiddetto scompenso da disfunzione diastolica) che invece rappresentano circa il 40% dei pazienti visti nella pratica. Questo limita la trasferibilità pratica dei risultati degli studi sui beta-bloccanti nello scompenso cardiaco.

In genere, poi, anche la compliance ottenuta negli studi sperimentali è maggiore rispetto a quella ottenuta nella pratica giornaliera (i pazienti che accettano di partecipare ai trials sono pazienti più motivati).

Un altro punto da considerare è il contesto in cui lo studio è stato realizzato. Così se un RCT viene realizzato in centri di ricerca universitaria è probabile che i pazienti siano sottoposti a follow-up ed accertamenti più intensivi rispetto a quanto avviene normalmente. Al contrario studi portati a termine sul territorio da medici di famiglia rispecchiano più compiutamente la realtà clinica di ogni giorno.

I due studi canadesi sullo screening mammografico, in cui non c'è stata una riduzione della mortalità nel gruppo scrennato (vedi capitolo sullo screening mammografico), sono stati accusati di aver coinvolto centri radiologici con qualità inferiore rispetto agli altri studi e questo avrebbe portato a una riduzione di efficacia dello screening. Ma questo, eventualmente, dimostra che non è detto che quanto si ottiene negli RCT sia poi tout court raggiungibile nella pratica di tutti i giorni. Il contesto in cui viene effettuato lo studio è importante anche nei trials chirurgici, in cui possono essere riportati risultati migliori se sono coinvolti operatori ad elevata professionalità. Per esempio uno studio ha dimostrato che le complicanze post-prostatectomia sono meno frequenti se ad operare è un chirurgo con esperienza che fa molti interventi, anche se opera in un piccolo ospedale, piuttosto che un chirurgo con meno esperienza che opera in un ospedale più importante.

Un altro elemento che condiziona la trasferibilità di un trial è la caratteristica degli interventi. Per esempio nel gruppo di controllo può essere effettuato un trattamento placebo oppure la cosiddetta "usual care" o ancora un trattamento di riferimento.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei triptani nella crisi emicranica, ma spesso il gruppo di controllo assumeva placebo. Negli studi in cui i triptani sono stati confrontati con farmaci alternativi (paracetamolo o FANS) la differenza tra i due trattamenti non è risultata così eclatante come viene spesso immaginato.

Anche il tipo di intervento effettuato nel gruppo in trattamento attivo va attentamente esaminato. Per esempio nello studio HOPE è stato dimostrato un beneficio del ramipril in soggetti a rischio cardiovascolare, anche non ipertesi. Tuttavia bisogna considerare che nello studio venivano usati 10 mg/die di rampril, mentre è esperienza comune osservare, nella pratica di tutti i giorni, la prescrizione del farmaco a dosaggi inferiori.

Ancora, nel valutare la validità interna di uno studio e la sua trasferibilità bisogna considerare i risultati e la loro interpretazione. Per esempio, una volta stabilito che un risultato è significativo statisticamente il nostro lavoro non è terminato. Dobbiamo stabilire se esso ha una qualche rilevanza clinica. I due concetti, significatività statistica e clinica, non necessariamente coincidono e se stabilire la prima è semplice, valutare la seconda lo è meno.

Un esempio ci farà comprendere meglio: supponiamo un RCT in cui vengono arruolati 40.000 pazienti, 20.000 trattati con il farmaco "X" e 20.000 con il farmaco "Y". L'end-point dello studio era la comparsa di scompenso cardiaco che aveva reso necessario il ricovero. Dopo un follow-up di 5 anni si ebbero 15 ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo "X" e 30 ricoveri nel gruppo "Y". Si può correttamente dire che il farmaco "X" riduce il rischio di scompenso del 50% e che il dato è significativo dal punto di vista statistico. Ma qual è l'impatto clinico? Se si calcola l'NNT (cioè il numero di pazienti che dobbiamo trattare per evitare un evento) notiamo che è necessario trattare 1333 pazienti per ben 5 anni per evitare un ricovero da scompenso cardiaco. In altre parole trattiamo inutilmente 1332 pazienti, che non riceveranno nessun beneficio dalla terapia mentre saranno esposti alla possibile comparsa di effetti collaterali potenzialmente gravi. Come si può vedere significatività statistica non vuol dire automaticamente studio clinico importante. Un esempio reale di quanto detto si può trovare negli studi sulle statine. Esaminiamo due di questi studi e prenderemo confidenza con il metodo che si può usare per valutare l'efficacia di un intervento farmacologico. Nello studio denominato 4S (studio di prevenzione secondaria) dopo 5 anni di trattamento con una statina di soggetti con cardiopatia ischemica si ebbero 8,2 decessi ogni 100 pazienti nel gruppo statina e 11,5 nel gruppo placebo. Si ottenne un NNT di 30. Nello studio WOSCOPS (studio di prevenzione primaria), dopo 4,9 anni di trattamento si ebbero 3,2 decessi ogni 100 pazienti nel gruppo statina e 4,1 nel gruppo placebo. Si ottenne un NNT di 111. L'esame di questi dati permette di affermare che, pur avendosi un beneficio in entrambi gli studi, la terapia è molto più efficace in prevenzione secondaria perché si trattano meno soggetti per evitare un evento: in caso di risorse economiche limitate è ovvio che la precedenza venga data al trattamento dei pazienti a rischio più elevato perché il rapporto costi/benefici è più favorevole.

Infine un punto importantissimo da valutare è sempre il bilancio tra i benefici ottenuti dal trattamento e i rischi di possibili eventi avversi/collaterali. Solo il bilancio attento di questi due fattori dovrebbe dire se il risultato, magari molto significativo dal punto di vista statistico, è clinicamente importante.

Purtroppo gli studi sperimentali, per quanto ben disegnati, con ampia casistica, e di lunga durata, spesso non riescono a fornire dati di questo tipo perché gli effetti collaterali non sono molto frequenti e quindi si potranno evidenziare solo con sorveglianza post-marketing oppure perché per essere evidenziati necessitano di molte decine di migliaia di pazienti arruolati o ancora semplicemente perché i ricercatori si sono limitati ad analizzare solo i benefici del trattamento (anche se ciò avviene sempre più raramente).

Per citare un esempio si veda lo studio VIGOR in cui il rofecoxib venne paragonato al naproxene: ogni 1000 pazienti trattati si ebbero 4 ulcere complicate con il rofecoxib e 9 con il naproxene, ma nello stesso tempo si verificarono 4 infarti del miocardio con rofecoxib e 1 con il fans non selettivo. In pratica trattando 1000 pazienti con il rofecoxib evito 5 ulcere complicate a scapito di 3 infarti del miocardio in più. Qual è l'importanza clinica del beneficio ottenuto sul versante gastrico? Ovviamente non vi è una risposta giusta o sbagliata, perché ciascuno darà maggior valore alle ulcere evitate o agli infarti in più. Citiamo questo esempio solo per sottolineare quanto sia difficile talora giudicare i risultati di un trial [**].

Un altro esempio clamoroso è quello dello studio WHI sulla terapia ormonale: a fronte di una riduzione statisticamente significativa del rischio fratturativo del 24% e del rischio di cancro del colon del 37% la TOS produceva in questo

storico RCT un aumento altrettanto significativo del rischio di tumori mammari, infarti miocardici, ictus ed embolie polmonari, tanto che i ricercatori ritennero di interromperlo anticipatamente perché i benefici erano inferiori ai rischi: ogni anno per 10.000 donne trattate si avevano 19 eventi avversi in più con la TOS. Potrebbe sembrare un aumento del rischio molto piccolo, ma tenendo conto che la terapia viene proposta a donne sane, ogni cautela è d'obbligo.

[**] - *Poco dopo la stesura di queste note il rofecoxib è stato ritirato dal commercio perchè l'analisi dei dati di uno studio in corso dimostrava l'eccesso di eventi avversi cardiovascolari con l'uso del farmaco.*

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Ressa:

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune che il clinico deve gestire, la sua frequenza aumenta con l'età e si stima che circa il 10% degli anziani oltre i 65 anni ne soffrirà.

Ci sono due possibilità di presentazione: o il paziente viene a visita perchè ha avvertito l'aritmia (descritta, di solito, come una "frullatina in petto" o similare), o ne ha accusato le sue conseguenze, che possono arrivare a sintomi e segni di scompenso, oppure è il medico che se ne accorge casualmente, in corso di un controllo di routine di un paziente affetto da altre patologie cardiovascolari.

Rossi:

La diagnosi è generalmente posta già con l'esame clinico che evidenzia un ritmo cardiaco del tutto caotico e disordinato; in alcuni casi la frequenza è aumentata, in altri casi può essere del tutto normale o può esserci anche bradicardia se si instaura un certo grado di blocco atrio-ventricolare (spontaneo o indotto farmacologicamente). Qualche volta l'esame clinico inganna perchè la frequenza è normale e la successione dei battiti quasi regolare per cui viene scambiata con un ritmo sinusale o con una aritmia respiratoria.

Ressa:

Quindi l'ECG è importante se c'è il sospetto.

Rossi:

L'ECG permette comunque la diagnosi perchè mostra che in realtà il ritmo non è mai del tutto regolare e soprattutto (criterio diagnostico) la mancanza di onde P e la presenza di fini ondulazioni della linea isoelettrica.

Ressa:

Una volta fatta la diagnosi si pongono 3 problematiche:

- a) da quanto tempo si è instaurata
- b) la causa
- c) la terapia

Rossi:

Per il primo quesito, spesso, non si riesce a dare una risposta certa ma solo presuntiva.

Ressa:

Che fare a questo punto?

Rossi:

In presenza di FA è sempre necessario richiedere un ecocardiogramma per evidenziare eventuali valvulopatie, un ingrandimento dell'atrio sinistro, la presenza di trombi atriali (che però spesso si vedono solo con l'ecocardiografia esofagea), di disfunzione ventricolare sinistra o altre alterazioni morfologiche.

Ressa:

Un esame strumentale dal quale si possono già ricavare elementi per una prima bozza di diagnosi etiopatogenetica.

Rossi:

Le **cause cardiache più comuni** sono: la cardiopatia ipertensiva e quella ischemica; seguono le

valvulopatie mitraliche.

Ressa

E per le **extracardiache**?

Rossi:

Nell'**ipertiroidismo** è stata descritta una percentuale di FA di circa l'8% [2].

Sono stati descritti anche casi di **FA su base familiare** e alcune osservazioni portano a ritenere che vi sia una suscettibilità genetica a sviluppare la malattia [1].

Ci sono però anche casi di FA in cuori apparentemente normali, di solito in pazienti < 60 anni (cosiddetta **FA isolata o lone atrial fibrillation**).

Da ricordare infine che è stata messa in evidenza un'importante associazione tra obesità e fibrillazione atriale [12]; l'obesità agirebbe provocando una dilatazione dell'atrio sinistro.

Ressa:

Ti risulta che anche cause viscerali gastro-enteriche come ernia iatale, calcolosi biliare o anche cause traumatiche toraciche possano aver un ruolo nell'istaurarsi della F.A.?

Rossi:

Sì, stati descritti casi di FA associati alle patologie che hai ricordato o perlomeno casi di fibrillazione atriale parossistica associati al **reflusso gastro-esofageo**. In uno studio, dopo il trattamento con inibitori di pompa, si verificò la riduzione o la scomparsa degli episodi parossistici nel 74% dei casi [10].

E' stata suggerita anche un'associazione tra consumo di alcol e fibrillazione e flutter atriali, perlomeno negli uomini [11].

Ressa:

Passiamo ad esaminare le conseguenze della F.A.

Rossi

Le conseguenze dell'aritmia sono di due tipi:

- a. conseguenze emodinamiche: quando la FA compare bruscamente (episodi parossistici) e con frequenza molto elevata può venir compromessa la funzione di pompa del cuore con comparsa di ipotensione e scompenso ventricolare sinistro (dispnea, rantoli polmonari, edema polmonare acuto)
- b. conseguenze emboliche: l'aritmia comporta un aumento del rischio cardioembolico.

Ressa:

La **terapia** pertanto ha due finalità: da una parte il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale oppure il controllo della frequenza, dall'altro la riduzione del rischio di embolia.

E qui viene il bello, per anni ci siamo accaniti ad usare la cardioversione elettrica, una, due, tre, perfino quattro volte (ricordo un paziente 94 enne che subì un trattamento del genere) ma recentemente mi pare che ci siano nuove acquisizioni in senso contrario per cui si pone il quesito: dobbiamo mirare al **ripristino del ritmo sinusale o al controllo della frequenza?**

Rossi:

Alcuni studi recenti hanno dimostrato che una strategia terapeutica rivolta al controllo della frequenza è equivalente ad una terapia volta al ripristino del ritmo sinusale [3,4,5,6] in termini di mortalità totale.

Il semplice controllo della frequenza non è quindi inferiore al controllo del ritmo e anzi in alcuni casi la terapia meno aggressiva comporta più benefici della terapia antiaritmica che induce più ospedalizzazioni ed effetti collaterali [3].

Ressa:

Dobbiamo concludere che la cardioversione (elettrica o farmacologica) è superata?

Rossi:

In realtà vi sono pazienti che potrebbero trarre giovamento dal ripristino del ritmo sinusale e dal suo mantenimento, per esempio i pazienti giovani con episodi parossistici e cuore apparentemente normale.

In linea generale possiamo dire che hanno più probabilità di rispondere al tentativo di cardioversione le FA di recente insorgenza, quelle con atrio sinistro non dilatato e senza alterazioni valvolari mitraliche. Il problema però è che spesso non è facile dire da quanto tempo sia insorta l'aritmia. Inoltre in molti casi la FA recidiva a distanza di settimane o mesi dal primo episodio e allora il ripristino del ritmo sinusale diviene più problematico. Se si ritiene di procedere con la cardioversione, il paziente va scoagulato iniziando con eparina ed embricando il warfarin. Dopo il ripristino del ritmo il warfarin va continuato per alcune settimane.

Ressa

Ci ricordi **quali farmaci usare a questo scopo?**

Rossi:

I farmaci più comunemente usati per il **ripristino e il mantenimento** del ritmo sinusale sono: flecainide, propafenone, procainamide, sotalolo, amiodarone.

In pazienti selezionati con forme ricorrenti e cardiopatia non severa è stata dimostrata l'utilità dell'**autotrattamento al bisogno** (cioè alla comparsa delle palpitazioni) con propafenone associato a flecainide per os [13], una modalità che viene definita "pill in the pocket approach".

Quelli più usati per il **controllo della frequenza** sono digoxina, verapamil, diltiazem, betabloccanti [7].

L'amiodarone può essere usato anche per il controllo della frequenza, ma è poco maneggevole, gravato da effetti collaterali, richiede il monitoraggio della funzionalità tiroidea e polmonare e l'FDA, per ora, l'ha approvato solo per il controllo del ritmo [7].

Ressa:

Poi c'è il problema della **terapia antitrombotica** che serve a ridurre il rischio embolico che non è solo cerebrale (ricordo, a questo proposito, un paziente con embolia renale che era anche calcolotico, per fortuna si accese, in tempo, la lampadina diagnostica giusta con ripristino di buona parte della funzionalità).

La cosa si complica perchè sono generalmente pazienti anziani e in alcuni casi poco collaboranti. Innanzitutto, quando e come farla ?

Rossi:

La terapia anticoagulante è indicata nei casi di FA cronica.

Nelle forme ricorrenti, dopo il ripristino del ritmo sinusale, la TAO viene di solito continuata per 2-4 settimane e quindi sospesa e sostituita con aspirina. Tuttavia una terapia anticoagulante continua può essere proposta se le recidive sono frequenti e prolungate.

Come è stato dimostrato dallo studio AFFIRM [3] i pazienti che hanno avuto episodi sintomatici di FA parossistica vanno incontro, anche se ritornano in ritmo sinusale, a crisi di FA asintomatiche e sono verosimilmente queste crisi a provocare lo stroke in pazienti ritornati in ritmo sinusale a cui era stata sospesa la terapia con warfarin.

L'INR, nei pazienti in TAO, deve essere compreso tra 2 e 3.

Ressa:

Ma è sempre necessario usare il warfarin o si può sostituirlo con aspirina? Ti dico francamente che ho dei pazienti in FA cronica che assumono asa.

Rossi:

Per me è lo stesso.

Vi sono numerosi studi in proposito che hanno dimostrato che la TAO, in generale, ha una più efficace azione preventiva nei confronti dello stroke cardioembolico [8]. Però l'aspirina può essere presa in considerazione nei pazienti a rischio basso.

Uno **schema decisionale per la prescrizione della terapia antitrombotica nella FA** può essere il seguente [7]:

1. valutare la presenza di fattori di rischio: valvulopatia mitraliche, ipertensione (compresa ipertensione in trattamento), precedente TIA o ictus, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sx, età > 75 anni
2. per i soggetti giovani (< 65 anni) e senza nessun fattore di rischio si può prescrivere asa o nessun trattamento perchè non è dimostrato che l'asa sia superiore in questo sottogruppo di pazienti a basso rischio
3. per i soggetti nella fascia d'età 65-75 anni senza nessun fattore di rischio si può scegliere tra asa e anticoagulante, bilanciando il ridotto rischio di stroke ottenibile con la TAO a scapito di un aumento del rischio emorragico
4. per i soggetti con uno o più fattori di rischio (compresa l'età > 75 anni) si raccomanda l'anticoagulante, a meno che non esistano controindicazioni al suo uso, compresa una compliance non adeguata o un'ipertensione poco controllata.

Ressa:

Però negli anziani la decisione se usare warfarin o aspirina non è semplice. Teoricamente questi pazienti sono quelli che avrebbero un maggior beneficio dal warfarin, ma sono anche quelli in cui la TAO può essere più rischiosa (scarsa compliance alla corretta assunzione e al monitoraggio, ipertensione non controllata, uso o abuso di FANS).

In molti casi, quando la TAO appare problematica, può essere preferibile ricorrere all'aspirina.

Potresti per concludere fornire dei punti utili?

Rossi:

Per il medico pratico può risultare utile ricordare le seguenti raccomandazioni [9], non valide in caso di pazienti con fibrillazione atriale post-operatoria o post-infartuale, con scompenso cardiaco in classe IV, in quelli che già assumono farmaci antiaritmici o con valvulopatie.

Raccomandazione 1. Il controllo della frequenza è la strategia suggerita per la maggior parte dei pazienti; il tentativo di controllare il ritmo può essere appropriato in alcuni casi (sintomi del paziente, tolleranza allo sforzo, preferenza del paziente).

Raccomandazione 2. I pazienti in fibrillazione atriale dovrebbero ricevere una anticoagulazione cronica, a meno che non siano a basso rischio di stroke o non abbiano una controindicazione specifica.

Raccomandazione 3. I seguenti farmaci si sono dimostrati efficaci nel controllo della frequenza, sia a riposo sia durante esercizio fisico: atenololo, metoprololo, diltiazem, verapamil (in ordine

alfabetico); la digoxina è efficace solo nel controllare la frequenza a riposo e dovrebbe essere usata come seconda scelta.

Raccomandazione 4. Nei casi in cui si ritenga utile la conversione a ritmo sinusale, sia la cardioversione elettrica sia quella farmacologica sono appropriate. La cardioversione può essere precoce, preceduta da ecocardiografia transesofagea (per escludere un trombo intracardiaco) ed associata ad anticoagulante, oppure ritardata con pre e post-anticoagulazione, generalmente di 4 settimane ciascuna.

Raccomandazione 5. Molti pazienti ritornati a ritmo sinusale non dovrebbero essere trattati con farmaci antiaritmici poiché i rischi superano i benefici. In pazienti selezionati, nei quali la fibrillazione atriale compromette la qualità di vita, i farmaci raccomandati per il mantenimento del ritmo sono amiodarone, disopiramide, propafenone, sotalolo (in ordine alfabetico); la scelta del farmaco dipende dal rischio di effetti collaterali nel singolo paziente.

Aggiungerei due ultimi consigli:

- a) nei primi giorni in cui si prescrive il warfarin è utile associare un'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche nell'attesa di raggiungere l'INR desiderato
- b) anche l'asa non va dato se c'è una condizione di piastrinopenia (< 100mila).

Ressa:

Cosa mi dici infine delle nuove tecniche di **ablazione transcatetere** dell'atrio sinistro o delle vene polmonari?

Rossi:

L'esperienza è limitata. Per ora si dovrebbe limitare queste nuove metodiche ai casi con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia medica e con marcati sintomi che compromettono la qualità di vita dei pazienti oppure la contrattilità miocardica [14].

Bibliografia

1. Fox CS et al. JAMA. 2004; 291:2851
2. Frost L et al. Arch Intern Med. 2004; 164:1675-1678
3. Studio AFFIRM. N Engl J Med 2002; 347:1825
4. Studio RACE. N Engl J Med 2002; 347:1834
5. Studio AIRCRAFT. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1697
6. Studio STAF. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1690
7. Rodney H. N Engl J Med 2001; 344:1067
8. Harg RG et al. Ann Intern Med 1999; 131:492
9. Snow V et al. Ann Intern Med 2003; 139:1009
10. South Med J. 2003;96:1128-1132
11. Lars Frost et al. Arch Intern Med. 2004;164:1993-1998
12. Wang TJ et al. JAMA. 2004; 292:2471-2477.
13. Alboni P et al. N Engl J Med 2004; 351:2384-2391
14. Li-Fern Hsu et al. N Engl J Med 2004; 351:2373-2383.

CASO CLINICO DOTT. CRETINETTI QUELLA FALSA EPILESSIA

Paziente cinquantenne, in buona salute tranne una ipertensione “adrenalinica” che Cretinetti si è deciso a trattare con un sartanico anche perché il precedente curante aveva già provato con beta bloccanti (sospesi per bradicardia severa) e ace inibitori (sospesi per tosse).

Un giorno arriva una gran telefonata dalla moglie, persona estremamente ansiosa anch’essa; riferisce che il marito, affetto da una sindrome febbrile da raffreddamento, è stato trasportato d’urgenza in ospedale.

Si era alzato, di mattina presto, per mingere e ad un certo punto “si è sentito un gran botto, sono andata in bagno e l’ho trovato per terra che si contorceva tutto”.

Dopo qualche giorno la paziente riferisce che la suocera le ha comunicato che “il suo bambino” da piccolo aveva avuto due episodi simili in occasione di “grosse influenze” e che anche allora aveva avuto delle “crisi di INFANTIOLI (espressione romanesca indicante epilessia)”.

Il pediatra gli aveva detto che erano convulsioni febbrili; poi a 20 anni ebbe un’altra piccola crisi senza rialzo termico.

Cretinetti dice alla signora di comunicare questa cosa ai colleghi ospedalieri i quali, sulla base di un EEG con qualche alterazione irritativa, RM encefalica negativa, la negatività di Holter cardiaco e pressorio, nonché dell’ecodoppler cardiaco e di quello dei vasi sovraortici, iniziano senz’altro una terapia con fenobarbitale.

Passano tre anni in buona salute tanto che Cretinetti decide di diminuire il dosaggio della terapia antiepilettica fino a dosi subterapeutiche per poi sospenderla.

Sfortunatamente, in occasione di una prima Comunione, il paziente, padrino della comunicanda, proprio quando stava per essere distribuita l’ostia consacrata, alla fine del lungo sermone del celebrante, cade a terra incosciente, accusa scosse ritmiche agli arti superiori ed inferiori, diventa cianotico, respira a fatica.

Gli astanti sono impietriti, un volenteroso, probabilmente patito di noti telefilm, pratica un rudimentale massaggio cardiaco, arriva l’ambulanza, il paziente viene ricoverato, rifà i soliti accertamenti e ne esce con la precedente terapia e l’aggiunta di un secondo antiepilettico.

Cretinetti riceve la madre e la moglie del malcapitato, comincia a spiegare che spesso le epilessie necessitano di più farmaci, che il tentativo di sospensione è fallito e che si sarebbe continuata la terapia a vita.

Qualcosa, però, nel suo cervello comincia a frullare, si trasforma in Falchetto, riesamina mentalmente la storia clinica del paziente, gli sorgono dei dubbi, chiede ulteriori notizie ai congiunti del paziente e il sospetto diagnostico gli sembra più evidente.

Fa eseguire un esame strumentale che in mezz’ora conferma l’ipotesi nuova, la terapia medica viene buttata nei secchioni, da allora il paziente vive felice anche se con un piccolo “sovrappeso” indipendente dalla sua volontà.

Approfondendo l’ANAMNESI si stabilì che le crisi infantili non si erano verificate durante la febbre ma nella convalescenza, quella a 20 anni era postminzionale.

Il sermone del prete e le orazioni varie erano durate più di mezz’ora, durante tutto questo tempo il paziente, padrino della bambina, rimase rigorosamente in piedi.

I betabloccanti, in passato, avevano causato una bradicardia severa ed erano stati sospesi.

Si effettua Tilt test: asistolia prolungata e sincope; successivo impianto di pacemaker a domanda.

Falchetto riflettè molto sul fatto che il precedente studio strumentale complesso, ripetuto ben due volte, era stato inutile perché vanificato dalla mancanza di un’accurata raccolta dell’anamnesi; per questo si era fatta diagnosi di epilessia sulla base di una generica irritabilità dell’EEG che invece era dovuta alla sofferenza ischemica cerebrale da asistolia.
