

Dalla Letteratura e dal web

Remo Melchio, Giampiero Martini, Luca Dutto

Dipartimento di Emergenza, Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

Compressioni toraciche manuali vs utilizzo di apparecchiature automatiche nel trattamento rianimatorio dell'arresto cardiaco extra-ospedaliero

Nel tentativo di migliorare la qualità del massaggio cardiaco esterno sono stati sviluppati alcuni sistemi automatici attualmente in differenti stadi di valutazione. Nel numero del 14 giugno di *JAMA* sono apparsi due lavori che confrontano lo stesso sistema meccanico (*load-distributing band*, LDB-CPR), capace di erogare automaticamente compressioni toraciche esterne, con la rianimazione cardiopolmonare (CPR) manuale nel trattamento dell'arresto cardiaco a verosimile genesi cardiaca verificatosi in ambiente extra-ospedaliero. I risultati ottenuti sono apparentemente contraddittori.

Hallstrom e colleghi hanno condotto uno studio prospettico randomizzato su cinque centri (554 pazienti trattati con LDB-CPR vs 517 pazienti trattati con CPR manuale). Lo studio è stato interrotto precocemente per apparente peggioramento nell'*outcome* secondario (dimissione in vita e performance neurologica) pur in assenza di differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'*outcome* primario (sopravvivenza a quattro ore dall'arresto cardiaco). Ong e collaboratori hanno riportato i risultati di uno studio osservazionale pre-post, relativo all'impiego di LDB-CPR in un singolo servizio di emergenza (499 pazienti arruolati nella fase di CPR manuale vs 284 pazienti inclusi nella fase di trattamento con LDB-CPR). L'utilizzo di tale apparecchiatura ha migliorato l'*outcome* primario (recupero di circolo spontaneo) e gli *outcomes* secondari: sopravvivenza alla dimissione e performance neurologica.

Commento. L'apparente contraddizione nei risultati dei 2 studi è da attribuire alle caratteristiche delle popolazioni di riferimento, ai criteri di inclusione, al disegno e/o alla conduzione degli studi, all'analisi dei risultati oppure più semplicemente al caso?

LDB-CPR, come dimostrato in studi preclinici, sfruttando la modificazione fasica della pressione intratoracica (la cosiddetta pompa toracica), garantisce un'adeguata perfusione degli organi vitali. In questo

tipo di studi la metodica ha dato risultati superiori rispetto alla CPR manuale o alla CPR automatica a pistone. È dunque improbabile che i risultati ottenuti da Hallstrom siano dovuti a una peggiore perfusione d'organo garantita da questo tipo di apparecchiatura. Lo stesso Autore propone una serie di possibili spiegazioni: performance della CPR manuale superiore all'abituale per effetto Hawthorne, tempo prolungato di utilizzo dell'apparecchio LDB-CPR (il primo shock è stato erogato in questo gruppo con un ritardo medio di 2,1 minuti), inclusione nello studio di soggetti da non rianimare per una sorta di "entusiasmo" nell'utilizzo di questa nuova metodica. Inoltre, a un'analisi *post hoc*, emergerebbe un beneficio nell'utilizzo di LDB-CPR nei pazienti con più lungo tempo di risposta da parte del servizio di emergenza. Lo studio di Ong è invece di tipo osservazionale e consiste in 3 fasi: la prima prevede l'esclusivo ricorso alla CPR manuale, la seconda fase può essere considerata un periodo di addestramento all'utilizzo di LDB-CPR (i dati di questa fase non sono stati inclusi nell'analisi), la terza è caratterizzata dall'utilizzo esclusivo di LDB-CPR.

È chiaro che secondo l'attuale gerarchia delle evidenze medico-scientifiche i risultati prodotti da uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato appaiono più consistenti di quelli derivanti da uno studio osservazionale. È indubbio però che l'introduzione (non in cieco) di una nuova metodica di CPR possa influenzare indirettamente altri aspetti nella gestione dell'arresto cardiaco. È plausibile infatti che, per esempio, l'introduzione in uso di un apparecchio per la CPR meccanica focalizzi l'attenzione degli operatori e funga da stimolo all'esecuzione di una CPR manuale di buona qualità, con riduzione al minimo indispensabile delle pause nelle compressioni toraciche: l'efficacia della CPR manuale viene in questo modo sopravvalutata a scapito della metodica automatica. Nel secondo studio invece il passaggio alle varie fasi viene vissuto dagli operatori come normale routine, annullando quindi il fattore confondente dovuto alla "competizione" con la macchina.

Se confrontiamo poi i risultati dei due studi per quanto riguarda la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera emergono alcuni spunti di riflessione: il grup-

po trattato con CPR manuale del primo studio presenta una sopravvivenza simile al gruppo trattato con LDB-CPR nel secondo (circa 10%). Questi stessi gruppi presentano percentuali confrontabili di pazienti con buon esito neurologico (6-8% rispettivamente). Sulla base di questi dati si potrebbe ipotizzare un non perfetto utilizzo di LDB-CPR nello studio di Hallstrom o, in alternativa, una CPR manuale di qualità più scarsa nello studio di Ong. Nonostante le notevoli spinte commerciali all'adozione di queste apparecchiature, esistono ancora numerosi quesiti irrisolti circa la loro effettiva efficacia. La loro introduzione nella pratica corrente non può che derivare dai risultati di nuovi studi di confronto che tengano conto della qualità della CPR manuale con stretta monitoraggio degli intervalli temporali.

Hallstrom A *et al.*

Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest. A randomized trial. JAMA 2006; 295: 2620-28.

Ong M *et al.*

Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. JAMA 2006; 295: 2629-37.

N-acetilcisteina e nefropatia indotta da mezzo di contrasto nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria

La tossicità renale dei mezzi di contrasto iodati è una complicanza che insorge soprattutto nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche in urgenza a causa della maggiore quantità di MDC impiegato e all'impossibilità di eseguire un'adeguata profilassi idratante. Nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per eventi ischemici acuti la ridotta perfusione renale secondaria a una ridotta frazione di eiezione può contribuire al danno renale. L'acetilcisteina, oltre ad aver dimostrato la sua efficacia nel prevenire il danno renale nei pazienti sottoposti a procedure radiologiche necessitanti l'uso di MDC, proprio per la sua attività antiossidante, sembra avere effetti protettivi sul tessuto miocardico infartuato.

In questo studio 354 pazienti sottoposti ad angioplastica primaria venivano assegnati a 3 gruppi: il primo riceveva 600 mg di acetilcisteina ev prima della procedura seguiti da 600 mg *bidie* nelle 48 ore successive; il secondo gruppo riceveva dosi doppie di farmaco con le stesse modalità temporali. I due gruppi sono stati confrontati con il terzo gruppo ricevente placebo. I risultati sembrano confermare l'effetto protettivo del farmaco sulla funzione renale e soprattutto lasciano intravedere un impatto positivo sulla mortalità a 60 giorni. Tale beneficio sembra inoltre essere dose-dipendente (incidenza di nefropatia MDC-correlata: 33% grup-

po di controllo, 15% gruppo dose standard di AcetCys, 8% gruppo doppia dose di AcetCys, $p < 0,001$).

Commento. Lo studio randomizzato-controllato evidenzia una riduzione dell'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria trattati con acetilcisteina. Il lavoro inoltre sembra supportare il già noto riscontro di una dose-dipendenza dei benefici derivanti dall'uso di questo farmaco.

Questo lavoro è anche il primo a fornire dati sugli effetti dell'acetilcisteina sulla mortalità e la morbilità intra-ospedaliera nei pazienti sottoposti a procedure utilizzanti mezzi di contrasto, pur non essendo stato concepito per tale fine. I dati sembrano evidenziare un effetto protettivo del farmaco in termini di mortalità e morbilità, anche se il gruppo di controllo trattato solo con liquidi presentava una mortalità ai limiti superiori del range derivato da altri registri. Ciò potrebbe far dipendere la differenza fra gruppi trattati e placebo da un evento casuale.

Marenzi G *et al.*

N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. NEJM 2006; 354: 2773-82.

Shock settico ed Early Gold Directed Therapy

Lo shock settico costituisce una seria complicanza della sepsi ed è gravato da un'alta mortalità. Nel 2001 su *New England Journal of Medicine* Rivers e collaboratori pubblicarono uno studio (divenuto ormai pietra miliare) in cui dimostravano che un'approccio definito *Early Gold Directed Therapy* (EGDT) riduceva la mortalità dello shock settico dal 46,5% al 30,5%. Tuttavia tale studio, che coinvolgeva un unico ospedale, è rimasto al momento senza confronti con altri centri o altri sistemi sanitari: per questo motivo Ho *et al.* dell'Austin Hospital di Melbourne hanno intrapreso questo lavoro, che aveva lo scopo proprio di ottenere informazioni dirette sull'incidenza e l'*outcome* dei pazienti con shock settico che si presentavano nel PS del loro ospedale, in cui non era ancora implementato il protocollo della EGDT.

A tal fine hanno realizzato uno studio osservazionale retrospettivo identificando, tra i pazienti giunti in PS per infezione, quelli che presentavano i criteri di Rivers per la EGDT.

Il dato interessante che emerge dallo studio è che la mortalità globale dei pazienti candidati (ma non sottoposti) alla EGDT era del 28,8%, simile a quella dei pazienti sottoposti alla EGDT nello studio di Rivers. Tale risultato parrebbe ascrivibile secondo gli Autori a un team più esperto con un approccio più aggressivo (ad esempio il 70% dei pazienti con shock setti-

co era stato trattato con farmaci vasopressori, contro il 30% dello studio di Rivers). Gli Autori concludono che nel loro ospedale il trattamento di base più aggressivo consente un *outcome* buono anche in assenza di EGDT: quest'ultima necessita perciò di una conferma da studi multicentrici randomizzati controllati che si svolgano in altri *setting* geografici e sanitari.

Commento. Malgrado l'irrisolvibile limite di fondo di uno studio retrospettivo che voglia individuare una popolazione paragonabile a quella ottenuta da uno studio prospettico, è molto interessante l'idea di voler verificare sul proprio campo i dati ottenuti in altri studi (soprattutto se, come nel caso di Rivers, realizzati in un singolo centro), sfruttando le potenzialità del sistema informatico per identificare la *propria* popolazione reale, su cui si dovrebbe inserire un nuovo percorso diagnostico-terapeutico.

Ho B et al.
The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early gold directed therapy.
Critical Care 2006; 10: R80.

Quale strategia nell'uso dei liquidi per i pazienti con Acute Lung Injury?

La sindrome nota come *Acute Lung Injury* (ALI, danno polmonare acuto, edema polmonare non cardiogeno) è caratterizzata dall'incremento della permeabilità della membrana alveolo-capillare con la comparsa di infiltrati bilaterali alla radiografia del torace ed è definita da un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, in assenza di segni clinici o strumentali (ad esempio pressione di incuneamento in arteria polmonare < 18 mmHg) di scompenso cardiaco.

La gestione ottimale dei fluidi nel corso di ALI non è ben definita. Se da un lato infatti la limitazione all'uso dei liquidi e/o dei diuretici (strategia conservativa) ha un suo razionale nel ridurre la componente "idrostatica" che conduce all'edema polmonare, dall'altro le condizioni che conducono all'ALI (in primis lo shock) possono beneficiare di un uso liberale dei liquidi al fine di mantenere una gittata cardiaca adeguata alla perfusione d'organo. I ricercatori coinvolti nell'ARDS Network (www.ardsnet.org), che tra l'altro sono gli Autori del *trial* che ha definito l'uso di bassi *tidal volumes* nella gestione dei pazienti con ARDS (*NEJM* 2000), hanno realizzato questo *trial* randomizzato con circa 1000 pazienti che aveva proprio lo scopo

di verificare l'impatto su mortalità, durata della ventilazione meccanica e insorgenza di insufficienza d'organo di due distinte strategie di uso dei liquidi, definite appunto "conservativa" e "liberale". A tal scopo hanno costruito un complesso protocollo mediante il quale ogni paziente con ALI randomizzato a una o all'altra strategia veniva sottoposto a un intervento (bolo di fluidi/diuretici/dobutamina...) in funzione di 4 variabili: pressione venosa centrale o pressione di incuneamento capillare, presenza o assenza di shock, diuresi, circolo periferico efficace, rieverificate almeno ogni 4 ore. A titolo di esempio, il bilancio idrico complessivo nei primi sette giorni di trattamento era di -136 ± 491 ml nel gruppo sottoposto a strategia "conservativa" e di 6992 ± 502 ml nel gruppo sottoposto a strategia "liberale".

Benché i risultati dello studio non abbiano evidenziato una differenza nella mortalità, i pazienti trattati con strategia conservativa hanno presentato migliori indici di fisiologia polmonare e una riduzione del tempo di permanenza in ICU e con ventilazione meccanica senza incrementare l'insufficienza d'organo extrapolmonare. Gli Autori concludono che i risultati dello studio supportano l'uso di una strategia "conservativa" nei pazienti con ALI.

Commento. I pazienti trattati in questo studio erano pazienti con ALI in cui l'applicazione del protocollo era iniziata in media 43 h dopo il ricovero in terapia intensiva e 24 h dopo la diagnosi di ALI. Come fa osservare Rivers nell'editoriale che accompagna il lavoro, è fondamentale riconoscere il *timing* in cui iniziare una strategia conservativa in un paziente "critico": in effetti nelle prime ore di uno shock (fase di "bassa marea") l'uso di un approccio aggressivo finalizzato a ottimizzare i parametri emodinamici (e che prevede tra l'altro anche l'uso liberale di fluidi) è dimostrato migliorare l'*outcome*, mentre nella fase successiva ("alta marea"), quando i parametri emodinamici sono stabili e l'ALI può essersi instaurata, un approccio conservativo ha un ruolo altrettanto importante. Quindi: terapia aggressiva precoce anche con uso liberale di fluidi, titolata su parametri emodinamici e fisiologici, nelle prime (sei) ore dello shock (*Early Gold Directed Therapy*); successivamente, a emodinamica stabilizzata, trattamento conservativo, soprattutto nei pazienti con ALI.

The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress (ARDS) Clinical trial network.
Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury.
NEJM 2006; 354: 2564-75.