

Dalla letteratura e dal web

Attilio Allione, Emanuele Bernardi, Marco Ricca, Remo Melchio

Dipartimento di Emergenza, AO Santa Croce e Carle, Cuneo

Steroidi nello shock settico: sempre?

Le linee guida 2004 della *Surviving Sepsis Campaign* raccomandano l'utilizzo di corticosteroidi endovena (idrocortisone 200-300 mg/die per 7 giorni) in pazienti affetti da shock settico che, nonostante un'adeguata idratazione, richiedano una terapia vasopressoria per mantenere una pressione arteriosa adeguata (grado C).

Una metanalisi del 2004 (Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroid for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329: 480-488) suggerisce come questa terapia riduca la mortalità, anche se più della metà dei pazienti studiati erano stati reclutati da un singolo *trial* (Annane D, Sebille V, Charpentier C *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871), che aveva evidenziato una riduzione della mortalità nel sottogruppo di pazienti non responsivi a un test di stimolazione con corticotropina.

I pazienti selezionati nello studio CORTICUS, affetti da shock settico, erano soggetti che rimanevano ipotensi o che necessitavano di un trattamento con amine per almeno un'ora dopo un'adeguata reidratazione.

I pazienti venivano randomizzati a una dose "bassa" di idrocortisone (50 mg *ev* ogni 6 ore per 5 giorni) o a placebo entro 24-72 ore dall'inizio dello shock settico.

Un test alla cosintropina (bolo *ev* di 0,25 mg) e una successiva valutazione della cortisolemia prima e dopo 60 minuti dalla stimolazione selezionavano i pazienti *responder* dai *non responder*. L'*end point* primario era la mortalità a 28 giorni nei pazienti *non responder*.

A 28 giorni non vi era una differenza significativa di mortalità tra i due gruppi e la responsività alla corticotropina non influenzava il risultato, in particolare la mortalità nel gruppo *non responder* era del

39,2%, mentre era del 36,1% nel sottogruppo placebo.

La risoluzione dello shock si verificava più rapidamente nei pazienti trattati con idrocortisone (3,3 giorni) rispetto al placebo (5,8 giorni), ma si osservava un'aumentata incidenza di superinfezioni (dal 26 al 33%), compresi nuovi episodi di sepsi o shock settico nei pazienti trattati con idrocortisone rispetto al placebo.

Gli Autori concludono che l'idrocortisone non è raccomandato come terapia adiuvante generalizzata per lo shock settico e che il test alla corticotropina non può essere utilizzato per selezionare i pazienti da trattare con corticosteroidi, ma questa terapia può essere utilizzata precocemente dopo l'inizio dello shock settico, in soggetti che rimangono ipotensi nonostante la somministrazione di vasopressori ad alte dosi.

Commento. Alcuni limiti a questo *trial* sono rappresentati dal fatto che il 24% dei pazienti selezionati non riceveva un'adeguata e precoce terapia antibiotica e il confronto sull'efficacia della terapia steroidea non è stato effettuato solo nei soggetti correttamente trattati con antibiotico-terapia.

Inoltre rispetto ai *trials* precedenti il CORTICUS selezionava pazienti meno severamente compromessi (APACHE II *score* più basso) riducendo il beneficio della terapia antinfiammatoria che è proporzionale alla severità della patologia.

Un altro limite risiede nel fatto che il 24,8% dei pazienti non *responder* riceveva l'etomidato, farmaco somministrato in infusione continua che blocca la sintesi di cortisolo, inficiando la regolare risposta al test di stimolazione.

L'aggiornamento 2008 della *Surviving Sepsis Campaign* declassa l'utilizzo dell'idrocortisone a una raccomandazione di grado 2 C, sostituendo il "raccomandiamo" delle linee guida del 2004 con l'attuale "suggeriamo" l'utilizzo di steroide a basse dosi (idrocortisone < 300 mg/die) solo in soggetti con shock settico, ipotensi refrattari a un'adeguata idratazione e alla somministrazione di vasopressori ad alte dosi.

L'editoriale di accompagnamento auspica un *trial* clinico definitivo di circa 2600 pazienti per evidenziare una riduzione relativa del rischio del 15% da un tasso di mortalità del 35% per definire il ruolo terapeutico della terapia steroidea nello shock settico.

Sprung CL *et al.* for the CORTICUS Study Group.
Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.
N Engl J Med 2008; 358: 111-124.

Steroidi nel paziente critico: alla ricerca di un consensus

Sull'onda delle recenti acquisizioni spesso contrastanti sull'utilizzo dei corticosteroidi nella sepsi (vedi Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; (36) 1: 296-317, e il lavoro di Sprung CL *et al.* recensito sopra) è di recente pubblicazione una *consensus statement* sviluppata da una *task force* dell'*American College of Critical Care Medicine* con metodologia Delphi sulla diagnosi e il trattamento dell'insufficienza corticosurrenalica nel paziente critico, che allarga le indicazioni al paziente critico con shock, non solo settico, e con ARDS. Viene definita una nuova entità, la CIRCI (*Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency*), per descrivere la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene secondaria a una condizione clinica critica, dovuta a un'insufficiente produzione di corticosteroidi e a una resistenza tissutale alla loro azione. Va sospettata in tutti i pazienti con ipotensione scarsamente responsiva a liquidi e vasopressori, specialmente nel contesto della sepsi. Un delta cortisolo < 9 µg/dl dopo stimolo con ACTH o una cortisolemia random < 10 µg/dl sono considerati diagnostici di CIRCI sebbene venga scoraggiata l'esecuzione del test di stimolo con ACTH per individuare i pazienti che debbano ricevere una terapia steroidea, indicazione che deve pertanto basarsi sulla clinica e non sul laboratorio. Le raccomandazioni sono peraltro simili a quanto emerso negli ultimi lavori sull'argomento, in particolare l'utilizzo di idrocortisone nello shock settico refrattario al dosaggio raccomandato di 200 mg/die frazionato in quattro somministrazioni oppure 240 mg in infusione continua, metilprednisolone nell'ARDS con dosaggio di 1 mg/kg die. Viene suggerito il proseguimento della terapia steroidea per almeno 7 giorni nella sepsi e 14 giorni nell'ARDS, se non vi sono evidenze cliniche di ricaduta-peggioramento, utilizzando dosi progressivamente minori, senza interrompere la terapia in mo-

do repentino. Viene scoraggiato l'utilizzo di desametasone in quanto induce una forte depressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Commento. La CIRCI rappresenta una complessa alterazione fisiopatologica comune a condizioni cliniche eterogenee che richiede un trattamento su cui c'è ancora molto dibattito e lentamente si vanno accumulando le evidenze. Il trattamento con corticosteroidi della CIRCI è stato maggiormente studiato nell'ambito della sepsi e dell'ARDS, mentre servono altri studi per definire il trattamento ottimale nel paziente critico con CAP, pancreatite acuta e insufficienza epatica.

Paul EM, Stephen MP *et al.*
Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients. Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine.
Crit Care Med 2008; 36: 1937-49.

Morte cardiaca improvvisa e ripolarizzazione precoce

La fibrillazione ventricolare rappresenta una delle cause più rilevanti di morte cardiaca improvvisa soprattutto in ambito extraospedaliero, e viene definita idiopatica quando non sono identificabili fattori scatenanti (quali ad esempio una sindrome coronarica acuta).

La ripolarizzazione precoce è un comune reperto elettrocardiografico (1-5% dei tracciati) e viene di norma considerata una condizione benigna. Tuttavia, poiché studi sperimentali ne hanno dimostrato una potenziale aritmogenicità, i ricercatori coordinati dal dott. Haissaguerre di Bordeaux hanno effettuato uno studio caso-controllo coinvolgente oltre 200 soggetti rianimati dopo fibrillazione ventricolare idiopatica al fine di determinare la prevalenza di ripolarizzazione precoce e la correlazione con aritmie e *outcome*.

I "casi" dello studio sono stati selezionati tra soggetti con età inferiore a 60 anni e diagnosi di FV idiopatica, cioè avvenuta in assenza di alterazioni strutturali cardiache (ecocardiografia normale, assenza di coronaropatia e di alterazioni della ripolarizzazione note), sottoposti a impianto di ICD, mentre i "controlli" dello studio erano identificati tra soggetti sani senza storia di sincope.

Si sono quindi esaminati i tracciati ECG grafici basali (al momento dell'impianto dell'ICD per i "casi") alla ricerca di segni di ripolarizzazione precoce, intesa come soprasslivellamento del punto J di almeno 1 mm in due o più derivazioni e si è effettuato un *follow up* con rivalutazione a 6 e 12 mesi.

La ripolarizzazione precoce era presente nel 31% dei casi contro il 5% dei controlli ($p < 0,001$) e si presentava mediamente di intensità maggiore nei casi (2 mm vs 1,2 mm, $p < 0,001$).

Inoltre il *follow up* permetteva di rilevare una maggiore frequenza di ricorrenza di eventi aritmici nei pazienti con ripolarizzazione precoce rispetto a quelli senza (41% vs 23%).

I risultati evidenziano pertanto la maggior prevalenza di ripolarizzazione precoce nei soggetti con FV idiopatica rispetto a soggetti sani e suggeriscono una correlazione tra la presenza di questa condizione e l'arresto cardiaco. Tuttavia, vista la frequenza di tale alterazione ECGgrafica e la sua natura usualmente benigna, viene sottolineato dagli Autori come siano necessari ulteriori studi volti a identificare quali fattori intervengano nella modulazione della aritmogenicità nei soggetti a rischio.

Haissaguerre M *et al.*
Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization.
NEJM 2008; 358(19): 2016-23.

Controllo della glicemia con sistema computerizzato nel paziente critico

Vari studi hanno dimostrato come uno stretto controllo glicemico rappresenti un obiettivo importante nei pazienti critici. A tal fine sono stati proposti numerosi protocolli di intervento che utilizzano regole definite e schemi cartacei per standardizzare la somministrazione di insulina in infusione continua in funzione del profilo glicemico del paziente. Gli Autori di questo lavoro hanno voluto verificare

l'applicabilità di un software per PC (*eProtocol insuline*) nel definire la velocità di infusione dell'insulina, confrontandoli con una semplice linea guida adottata dal reparto e un protocollo con scheda cartacea; lo studio si è svolto in quattro divisioni di terapia intensiva degli Stati Uniti. L'obiettivo principale era verificare la *compliance* dei clinici con le raccomandazioni fornite dal programma. I risultati dimostrano che i clinici hanno accettato la proposta del software nel 91-98% dei casi ottenendo un miglioramento significativo del controllo glicemico sia rispetto all'uso della semplice linea guida, sia rispetto all'uso del protocollo con scheda cartacea. Inoltre l'applicazione del software ha consentito di ridurre la variabilità della risposta glicemica osservata con l'uso degli altri sistemi. Gli Autori concludono che il software *eProtocol insuline* è uno strumento utile e affidabile, in particolare in quanto può rappresentare un metodo riproducibile per il controllo della glicemia negli studi clinici di gestione dei pazienti critici.

Commento. Malgrado l'uso del software migliori il controllo glicemico, soltanto il 40% circa delle misurazioni cadeva nel *range target* di 80-110 mg/dl. Inoltre lo studio non chiarisce se l'ottimizzazione del controllo glicemico si associasse a un miglioramento degli esiti clinici nella popolazione studiata (ma non era in effetti l'obiettivo del lavoro). Per chi è interessato, in appendice al lavoro sono disponibili le specifiche per il programma *eProtocol insuline*.

Morris A *et al.*
A replicable method for blood glucose control in critically ill patients.
Crit Care Med 2008; 36: 1789-95.