

# Dalla Letteratura

A cura di Remo Melchio, Luca Dutto, Gianpiero Martini

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

## La NIV nell'edema polmonare acuto cardiogeno. Una metanalisi

La ventilazione non invasiva è una tecnica ormai affermata nel trattamento di varie forme di insufficienza respiratoria: per quanto riguarda l'edema polmonare acuto cardiogeno vari studi ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il tasso di intubazione sia quando venga applicata in modalità CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) che in modalità NIPSV (ventilazione non invasiva con pressione di supporto). Tuttavia l'impatto sulla mortalità o la eventuale superiorità di una delle due modalità sull'altra non erano ancora ben definiti.

Un gruppo di ricercatori spagnoli ha condotto una revisione sistematica e una metanalisi pubblicate recentemente per rispondere a questo quesito. Sono stati analizzati 15 trial randomizzati (di cui ben 3 condotti in Italia), che confrontavano o la ventilazione non invasiva (CPAP/NIPSV) *versus* la semplice ossigenoterapia oppure le due tecniche tra di loro. Gli *end points* valutati dalla metanalisi erano la mortalità e la necessità di intubazione. In sintesi, gli Autori hanno verificato che globalmente la NIV riduce in modo significativo la mortalità di circa il 45% e la necessità di intubare di circa il 60%. Benché la NIPSV analizzata isolatamente non raggiunga (per poco) la significatività statistica nella riduzione di mortalità (verosimilmente a causa della bassa numerosità dei pazienti inclusi negli studi con questa modalità), non sono state evidenziate differenze significative nel confronto tra CPAP e NIPSV per quanto riguarda gli *end points* definiti. Inoltre il tasso di infarto miocardico non differiva significativamente tra i pazienti trattati con NIV rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale.

Gli Autori concludono che l'evidenza che emerge dai risultati di questa revisione sistematica dovrebbe far sì che la NIV venga fortemente raccomandata nelle linee guida come trattamento di prima scelta dell'edema polmonare cardiogeno.

**Commento:** Le linee guida 2005 dell'*European Society of Cardiology* sullo scompenso cardiaco acuto ponevano CPAP e NIPSV in classe II sulla base di trial clinici randomizzati che dimostravano la riduzione della necessità di intubazione nei pazienti sottoposti a queste tecniche di ventilazione. È verosimile che i risultati di questa metanalisi (che evidenziano la riduzione della mortalità) contribuiscano a incrementare la forza delle raccomandazioni nelle future linee guida.

Masip J *et al.*

Non invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and meta-analysis.

JAMA 2005; 294: 3124-30.

## Un nuovo score per la stratificazione dei pazienti con dolore toracico a "basso rischio"

Tra i pazienti con dolore toracico che si presentano nel Dipartimento d'Emergenza, quelli con ECG senza alterazioni del tratto ST e troponina negativa rappresentano un sottogruppo a rischio basso di sindrome coronarica acuta: tuttavia rischio basso non significa sempre rischio trascurabile. Ma come individuare i pazienti che svilupperanno eventi in assenza di alterazioni elettrocardiografiche significative o di "movimento" enzimatico?

Con un protocollo di tipo prospettico osservazionale, gli Autori di questo lavoro hanno voluto verificare se esistessero dei fattori predittivi di infarto miocardico o di mortalità a 1 anno in oltre 600 pazienti consecutivi valutati per dolore toracico con un percorso di *chest pain unit*, e che appunto presentavano un ECG senza alterazioni del tratto ST e una troponina I negativa ad almeno 12 ore dall'insorgenza del dolore. 43 (6,7%) di questi pazienti hanno presentato l'*end point* primario (morte o infarto miocardico acuto entro 1 anno) e 35 (5,4%) hanno presentato l'*end point* secondario di morte, infarto o rivascolarizzazione entro 15 giorni dal passaggio in Pronto Soccorso.

L'analisi multivariata ha consentito di identificare come predittori indipendenti degli eventi a 1 anno: un *chest pain score*  $\geq 10$ ,  $\geq 2$  episodi di dolore toracico nelle ultime 24 ore, età  $> 67$  anni, diabete mellito in trattamento insulinico e una precedente PTCA.

Gli Autori hanno quindi costruito un sistema a punteggio con queste variabili (da 0 a 6), per cui ad esempio il punteggio 0 si associa ad assenza di eventi, mentre la presenza di almeno 4 punti individua un sottogruppo di pazienti con ben il 30% di eventi ad 1 anno. Il punteggio si è rivelato più accurato del TIMI *risk score* nel predire gli eventi sia nel gruppo studiato sia in una coorte di validazione.

**Commento:** Si tratta di un interessante lavoro che sottolinea il ruolo dell'anamnesi (tipo di dolore, recidiva) e dei fattori di rischio "pesanti" (diabete in trattamento insulinico, precedente PTCA, età) nel predire eventi anche in pazienti apparentemente riclassificati a basso rischio con gli "esami" (ECG/troponina). A questo proposito è interessante notare come il test er-

gometrico (effettuato sulla metà dei pazienti) quando negativo predica una buona prognosi ma non in modo indipendente dai 5 fattori anamnestici individuati.

Sanchis J et al.

*New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentration.*

*Journal of American College of Cardiology* 2005; 46: 443-449.

## Terapia insulinica intensiva in ICU di tipo medico

L'iperglicemia è una condizione frequentemente osservabile nel malato critico e la sua presenza condiziona una prognosi peggiore. Un precedente studio condotto dallo stesso Van den Berghe ha dimostrato che il controllo stretto della glicemia mediante terapia insulinica è in grado di migliorare la prognosi nei pazienti ricoverati in terapia intensiva chirurgica. Il beneficio è più evidente nei pazienti ricoverati in ICU per più di 3 giorni. Gli Autori hanno valutato l'efficacia della terapia insulinica intensiva nei pazienti ricoverati in terapia intensiva di tipo medico.

Lo studio è di tipo prospettico randomizzato e controllato. I pazienti con previsione di degenza superiore a 3 giorni sono stati randomizzati all'ingresso in ICU e assegnati al gruppo a controllo glicemico stretto (glicemia mantenuta tra 80 e 110 mg/dl) o al gruppo trattato con terapia convenzionale (insulina somministrata in presenza di valori di glicemia > 215 mg/dl). Dall'analisi *intention-to treat* dei 1200 pazienti arruolati emerge che la terapia intensiva con insulina non riduce significativamente la mortalità intraospedaliera (40% nel gruppo in terapia convenzionale vs 37,3% nel gruppo trattato intensivamente). Ciò nonostante, la morbilità risulta significativamente ridotta: è infatti notevolmente ridotto il danno renale acuto, risulta accelerato lo svezzamento dalla ventilazione meccanica e anticipata la dimissione dall'ICU. La durata del ricovero in ICU non risulta prevedibile all'ingresso.

Tra i 433 pazienti con durata del ricovero in ICU inferiore a 3 giorni, la mortalità è maggiore nei pazienti trattati intensivamente con insulina. Al contrario, tra i 767 pazienti ricoverati in ICU per più di 3 giorni la mortalità è ridotta nel gruppo trattato intensivamente con insulina (43% vs 52,5%,  $P = 0,009$ ).

Gli Autori concludono che la terapia intensiva con insulina è in grado di ridurre significativamente la morbilità ma non la mortalità in ICU. Sebbene la mortalità venga ridotta nei pazienti con ricovero in ICU di durata superiore ai 3 giorni, la durata del ricovero non può essere prevista al momento dell'ammissione.

**Commento:** Esiste ormai un accordo pressoché unanime sul fatto che non si possano più ignorare i livelli glicemici e tollerare iperglicemie marcate in ICU. Il fatto che lo stretto controllo glicemico peggiori la prognosi nei pazienti con ricovero in ICU di durata inferiore ai 3 giorni (durata che non può essere prevista a priori) sembrerebbe essere in contrasto con la prece-

dente affermazione. Una possibile spiegazione potrebbe derivare dal fatto che l'insulina agisca come fattore che slantizza un deficit preesistente degli ormoni controregolatori (epinefrina, glucagone, cortisolo e GH). In mancanza di dati conclusivi potrebbe essere ragionevole mantenere un controllo glicemico meno stretto (glicemia < 150 mg/dl) durante i primi 3 giorni. Nei giorni di ricovero in ICU successivi potrebbe essere ragionevole considerare un controllo glicemico più stretto (glicemia tra 80 e 110 mg/dl).

Van den Berghe G et al.

*Intensive insuline therapy in the medical ICU*

*The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 449-461.

## Uso profilattico del fenoldopam nei pazienti settici a scopo nefro-protettivo

Numerosi studi hanno evidenziato che la dopamina a basse dosi non risulta efficace nella prevenzione del danno renale nei pazienti affetti da sepsi. Ciò può dipendere dalla estrema variabilità individuale nel suo metabolismo. Gli Autori si propongono di valutare con questo studio randomizzato e controllato in doppio cieco la sicurezza e l'efficacia di un agonista selettivo dei recettori postsinaptici dopamina-D1, il fenoldopam, nel prevenire il deterioramento della funzione renale nei pazienti affetti da sepsi.

Lo studio è stato effettuato su 300 pazienti settici ricoverati in un Dipartimento di Rianimazione ai quali veniva somministrato in doppio cieco il fenoldopam in infusione continua a basse dosi (0,09 µg/kg/min) o il placebo; *outcome* principale era l'incidenza di insufficienza renale intesa come una creatininemia > 150 µmol/l. Tale dosaggio non ha provocato ipotensione o peggioramento dell'emodinamica dei pazienti.

L'incidenza di insufficienza renale è risultata essere significativamente minore nel gruppo trattato con fenoldopam (*odd ratio* 0,47) con un accorciamento significativo della permanenza del ricovero; la riduzione di incidenza di insufficienza renale grave (creatininemia > 300 µmol/l) non ha invece raggiunto un livello di significatività così come non si è assistito a una riduzione della mortalità nel suo complesso.

Gli Autori concludono che basse dosi di fenoldopam usate profilatticamente sembrano avere un effetto protettivo sulla funzionalità renale nei pazienti affetti da sepsi.

**Commento:** Il lavoro, metodologicamente corretto, difetta nel volume del campione ancora troppo piccolo per raggiungere un livello di evidenza tale da proporre l'uso routinario del farmaco. Lo studio, del resto, viene presentato dagli Autori come studio-pilota e sarà necessaria la sperimentazione su un numero maggiore di pazienti per ottenere risultati più convincenti. Il risultato comunque è incoraggiante dal momento che le caratteristiche dei due gruppi (farmaco e placebo) sono estremamente omogenee anche per il

livello di gravità della sepsi e per l'uso di farmaci potenzialmente nefrotossici. Limitazioni dello studio sono l'elevato costo del farmaco e l'esclusione dei pazienti che già manifestavano alterazioni della funzione renale al momento del ricovero.

Morelli A, Ricci Z *et al.*

*Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial.*

*Critical Care Medicine* 2005; 33: 2451-56.

## Precoce trattamento con metoprololo ev e aggiunta di clopidogrel all'aspirina in 45.852 pazienti con infarto miocardico acuto (studio COMMIT)

Utilizzando un campione proveniente da un trial che ha arruolato 45.852 pazienti con infarto miocardico, gli Autori hanno studiato gli effetti di una precoce assunzione di un beta-bloccante, il metoprololo, e della terapia antiaggregante con clopidogrel. I beta-bloccanti rappresentano un cardine del trattamento dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica acuta: tuttavia, recenti trial randomizzati e una metanalisi hanno messo in discussione questo "prechetto" dimostrando che nei pazienti con STEMI sottoposti a fibrinolisi, l'uso precoce (nelle prime ore) dei beta-bloccanti, pur riducendo il rischio di reinfarto e le tachiaritmie, non si associa a una riduzione della mortalità. Le linee guida ACC e AHA concludono pertanto che i lavori sull'uso precoce di beta-bloccanti nello STEMI forniscono dati controversi. In questo lavoro Chen *et al.* hanno evidenziato che l'uso precoce di metoprololo per via endovenosa seguito da quello per via orale nei pazienti con STEMI non ha effetti sulla mortalità complessiva o sull'*end point* composto di morte, reinfarto o arresto cardiaco. Tuttavia si evidenzia una significativa riduzione di reinfarto del 18% e una significativa riduzione dell'incidenza di fibrillazione ventricolare. Benché infatti l'uso precoce del beta-bloccante riduca del 22% le morti per aritmia, tale effetto risulta però controbilanciato da un incremento significativo del 29% di morti per shock cardiogeno. Lo studio COMMIT include anche pazienti con scompenso cardiaco moderato in cui i beta-bloccanti sono normalmente controindicati. I risultati dello studio confermano questa controindicazione in quanto l'uso di metoprololo aumenta del 58% il rischio di shock cardiogeno nelle prime 24 ore dall'infarto nei pazienti apparte-

menti alla classe Killip III. Gli Autori concludono che nonostante i benefici in termini di prevenzione di aritmie fatali l'uso precoce del beta-bloccante non sia consigliabile soprattutto nei pazienti ad alto rischio di shock cardiogeno e vada utilizzato solo quando questi ultimi sono emodinamicamente stabilizzati.

Utilizzando il medesimo campione gli Autori hanno anche testato la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di un altro antiaggregante, il clopidogrel, alla normale terapia con ASA e alla terapia farmacologica ripercussiva (strep-tokinasi). Il clopidogrel veniva somministrato senza dose di carico a una dose di 75 mg/die per 4 settimane e veniva sospeso in caso di emorragia o di necessità di angioplastica. Gli effetti benefici del clopidogrel nella sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento dell'ST (NSTEMI) sono note; con questo lavoro si tenta di dare una risposta anche nei pazienti con infarto transmurale. Lo studio evidenzia che il clopidogrel riduce significativamente il rischio di morte, reinfarto e *stroke* nei pazienti con infarto miocardico senza aumentare significativamente il rischio di emorragia maggiore. Tali risultati inducono gli Autori e l'editorialista a consigliare l'uso di questo farmaco in modo routinario.

**Commento:** Lo studio randomizzato controllato in esame conferma la potenziale pericolosità dell'uso precoce del beta-bloccante nei pazienti con infarto miocardico con ST soprasslivellato mentre sembra rinforzare l'ipotesi che un'antiaggregazione "spinta" possa essere di beneficio negli stessi pazienti. Tale ultima impressione viene confermata da un recente studio (CLARITY-TIMI 28), che, nonostante alcune differenze metodologiche, sembra confermare i benefici in termini di mortalità derivanti dall'uso precoce del clopidogrel nell'infarto miocardico.

Lo studio COMMIT, interamente effettuato in Cina, dimostra inoltre la fattibilità di grossi trial anche in Paesi in via di sviluppo e sottolinea l'importanza degli studi su ampi campioni per dare una risposta a importanti questioni mediche. Il reclutamento di pazienti solo in centri cinesi può essere un fattore limitante dello studio. Inoltre alcuni degli Autori e l'editorialista dichiarano di avere ricevuto onorari dalle industrie farmaceutiche produttrici dei farmaci testati.

COMMIT collaborative group.

*Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial.*

*Lancet* 2005; 366: 1622-32.

COMMIT collaborative group.

*Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial.*

*Lancet* 2005; 366: 1607-21.