

Dalla letteratura e dal web

Elena Migliore, Marco Ricca, Remo Melchio
Dipartimento di Emergenza, AO S. Croce e Carle, Cuneo

È utile un *panel* di *biomarkers* per stratificare i pazienti con sepsi nel Dipartimento di Emergenza?

La sepsi è una condizione clinica che, data la sua elevata incidenza e mortalità, rende conto di un numero di decessi tutt'altro che trascurabile (circa 215.000/anno negli Stati Uniti). Essa è caratterizzata da un'esasperata attivazione dei processi pro-infiammatori e apoptotici, che culminano con la disfunzione di vari organi e apparati portando alla morte: pertanto l'attuale terapia mira a ristabilire l'omeostasi dell'organismo, perlopiù tramite interventi di supporto.

I principali ostacoli a un trattamento efficace della sepsi sono rappresentati dalla difficoltà di diagnosi nelle sue fasi precoci (con sottostima della gravità) e dalla difficoltà nell'identificazione dei pazienti che possono potenzialmente evolvere verso una forma grave. È quindi naturale cercare di sviluppare una strategia volta a stratificare tali pazienti permettendo un approccio terapeutico più mirato. Poiché differenti *biomarkers* hanno permesso di migliorare il *management* di svariate patologie (basti pensare alla troponina nelle sindromi coronariche acute), si cerca da tempo di identificarne alcuni utili anche nei pazienti con sepsi.

Un gruppo di ricercatori americani (tra cui spiccano Shapiro e Rivers, che hanno condotto alcuni degli studi più importanti degli ultimi anni sull'argomento) ha disegnato uno studio prospettico, multicentrico (10 dipartimenti di emergenza degli Stati Uniti per 18 mesi), osservazionale in cui sono stati arruolati 971 pazienti con età maggiore di 18 anni e "sospetta sepsi", intesa come presenza di sospetta fonte di infezione (o lattati sierici > 2,5 mmol/l) e due o più criteri di SIRS. Lo scopo di tale studio era quello di giungere all'identificazione di una batteria di *biomarkers* in grado di predire la possibile evoluzione sfavorevole del processo. Gli *outcome* valutati erano: insorgenza di sepsi severa (sospetta infezione + disfunzione d'organo; 52% dei soggetti arruolati) o

shock settico (sepsi + ipotensione resistente all'espansione polemica; 39% dei pazienti) a 72 ore o mortalità intraospedaliera (6,8%).

Partendo da una serie di circa 150 *markers*, testati sui primi 250 pazienti, si è ottenuta una lista di nove "potenziali" indicatori (dal D-dimero alla proteina C reattiva), che sono stati quindi valutati su tutta la popolazione in esame. Tramite una regressione logistica multivariata si è identificata una batteria "ideale" di tre *markers* che permette di stimare la probabilità di "sepsi severa" (utilizzando le equazioni derivate dalla multivariata è stato calcolato un vero e proprio "*sepsis score*", un punteggio che permette di stratificare i pazienti a rischio per i vari *outcome*, sepsi severa-shock settico-mortalità). Questi *markers* sono: l'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1ra, citochina coinvolta nella cascata infiammatoria); la proteina C (della coagulazione); la lipocalina, associata alla gelatinasi dei neutrofilo (NGAL, *markers* di danno renale acuto e attivazione neutrofila). Con le adeguate attrezzature i risultati di tali esami possono essere disponibili in 25 minuti, tempi compatibili con le necessità di rapida stratificazione del paziente con sospetta sepsi.

Conclusioni. Questa batteria di test valuta *markers* coinvolti in processi chiave nella fisiopatologia della sepsi. Combinando i valori di questi tre esami si ottiene uno *score* che, nello studio, ha mostrato una buona *performance* nell'identificare i pazienti con sospetta sepsi a rischio di evoluzione sfavorevole (ROC AUC del modello, 0,8). Annotiamo alcune limitazioni dello studio: possono non essere stati testati altri *markers* almeno altrettanto efficaci; l'*outcome* dei pazienti dipende dalle terapie praticate, che possono variare a seconda dei differenti centri; non sempre tutte le disfunzioni d'organo vengono prontamente riconosciute; i pazienti dimessi prima delle 72 ore venivano considerati senza complicanze d'organo né forme gravi di sepsi (non si aveva un *feed-back* su eventuali rientri in ospedale/complicanze). Inoltre, lo studio non tiene in considerazione

ne gli *score* già in uso, che prevedono variabili di tipo anche clinico (ad es., età, parametri vitali, comorbidità) nella determinazione della prognosi.

Shapiro NI *et al.*

A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis.

Crit Care Med 2009; 37: 96-104.

Modificazione della terapia antibiotica sulla scorta dell'antibiogramma e mortalità intraospedaliera in pazienti con HCAP: l'importanza di iniziare bene

La *Health-Care-Associated Pneumonia* (HCAP) è una polmonite che insorge in pazienti con storia di recente ricovero ospedaliero (almeno 2 giorni nei 90 giorni precedenti) o degenti presso case di cura e strutture di lungodegenza o che hanno da poco terminato un trattamento antibiotico o emodializzati e immunodepressi. La peculiarità di questa entità nosografica è che, pur presentandosi come una CAP, ha caratteristiche batteriologiche simili alla HAP (polmonite nosocomiale) e alla VAP (polmonite associata al ventilatore) con frequente presenza di microrganismi pluriresistenti. In uno studio del 2007, Micek *et al.* dimostravano che i pazienti con HCAP sono maggiormente a rischio, rispetto a quelli con CAP, di ricevere una terapia antibiotica empirica inappropriata e ciò correla in modo indipendente con un raddoppio della mortalità. Sulla base di tali dati, in questo studio di coorte retrospettivo Zilberberg e Coll. hanno valutato quanto la modificazione della terapia antimicrobica (intesa come sostituzione o aggiunta di una diversa classe di antibiotico ad ampio spettro, o più di una) influisca sulla mortalità sulla base del risultato dell'antibiogramma. Di 431 pazienti con HCAP ed esame colturale positivo (su escreato, BAL, aspirato tracheale, sangue e antigene urinario Legionella), 396 (92%) erano vivi dopo 48 ore. In questi il tasso di mortalità ospedaliera era ben del 21,5%, con una differenza significativa tra i pazienti con terapia antibiotica empirica iniziale appropriata (18,3%) e quelli con trattamento risultato inadeguato (29,9%, $p = 0,013$). Questi ultimi avevano più frequentemente batteri pluriresistenti e, come fattore di rischio sottostante, avevano in maggior numero un

recente episodio di ospedalizzazione. La differenza di mortalità risultava più pronunciata tra i pazienti senza batteriemia (mortalità intraospedaliera quasi tripla) rispetto a quelli con emocolture positive. Infine, l'aggiustamento del trattamento antibiotico (aggiunta o sostituzione) sulla base del successivo risultato dell'antibiogramma curiosamente non riduceva la mortalità intraospedaliera.

Commento. Pur trattandosi di uno studio retrospettivo che rispecchia una singola realtà locale, questo lavoro ancora una volta pone l'attenzione sull'importanza di un'oculata terapia antibiotica ad ampio spettro sin dall'inizio, dal momento che l'adeguamento del trattamento in un secondo tempo non è risultato migliorare il tasso di mortalità. È fondamentale, dunque, saper identificare tra i pazienti che si presentano con una polmonite acquisita in comunità coloro che rispondono ai criteri per HCAP, in modo da poter impostare un trattamento empirico ad ampio spettro adeguato, anche tenendo conto dei patogeni più frequenti nel proprio centro e al fine di limitare il più possibile l'ulteriore diffusione di multiresistenze.

Zilberberg MD *et al.*

Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with Health-Care-Associated Pneumonia. A single-center experience.

Chest 2008; 134: 963-968.

Valutazione ecografica dell'escursione respiratoria del diametro della vena cava: uno strumento in più per la diagnosi di scompenso cardiaco congestizio del paziente dispnoico

Quotidianamente ci troviamo di fronte a pazienti dispnoici in cui è di fondamentale importanza, ai fini terapeutici, capire se sono "vuoti o pieni". Spesso la clinica non basta, soprattutto in caso di pluricomorbidità, come la presenza di BPCO: l'ecografia toracica si sta affermando sempre di più come uno strumento utile per la valutazione dell'edema interstizio-alveolare (presenza di artefatti "a coda di cometa"). Con lo stesso strumento possiamo, inoltre, valutare il grado di riempimento della vena cava inferiore alla confluenza delle vene sovraepatiche e l'escursione del suo diametro con gli atti del respiro. Alcuni lavori hanno già dimostrato la correlazione tra presenza di ampia escursione respiratoria della vena cava e ipovolemia in pazienti con shock settico,

caratteristica questa predittiva di risposta all'espansione volemica. In questo lavoro Blehar e Coll. hanno analizzato ecograficamente il diametro della vena cava inferiore durante un ciclo respiratorio in 42 pazienti afferenti al dipartimento di emergenza per dispnea. Essi hanno voluto verificare l'accuratezza diagnostica della percentuale di variazione del diametro del vaso rispetto alla diagnosi finale di scompenso cardiaco congestizio. Nel 29% dei pazienti che riceveva la diagnosi finale di scompenso cardiaco congestizio la variazione del diametro con gli atti del respiro è risultata statisticamente inferiore a quella presentata dai pazienti senza scompenso 9,6% vs 46%, ($p < 0,001$). Invece la differenza non è risultata statisticamente significativa per quanto riguarda il valore assoluto del diametro del vaso. L'analisi della curva ROC ha rilevato come un *cut-off* del 15% di variazione del diametro della vena cava possedeva una sensibilità del 92% e una specificità dell'84% per la diagnosi di scompenso. Si è visto, inoltre, che nes-

suno dei pazienti scompensati aveva un diametro della vena cava inferiore a 1 cm, dato che può incrementare la specificità del test al 91%.

Commento. Si tratta di un piccolo studio che ha escluso in maniera poco razionale pazienti che avessero già assunto diuretici, broncodilatatori o vasodilatatori al momento della presentazione in Pronto Soccorso (la maggior parte di quelli che vediamo nella pratica quotidiana).

Pur con numerosi limiti, tuttavia questo lavoro ci conferma l'utilità dell'ecografia nei dipartimenti di emergenza quale strumento complementare alla clinica nel percorso diagnostico-terapeutico; con il vantaggio di essere un'indagine di facile apprendimento, poco costosa, rapida e non invasiva.

Blehar DJ, Dickman E, Gaspari R.

Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava diameter.

Am J Em Med 2009; 27; 71-75.