



Dalla Letteratura – GIS Giovani Internisti SIMI

22 luglio 2014

A cura di Stefano Calabria, Francesco Vitale, William Capeci, Andrea Denegri, Christian Bracco, Lorenzo Falsetti

Il peso delle comorbidità nel paziente con BPCO: sfida per l'internista

Pedro Almagro et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. The CODEX Index. CHEST 2014; 145(5): 972-980

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO/COPD) è una delle malattie a più elevata prevalenza ed è associata con un alto tasso di morbidità e mortalità. Sono entrati nell'uso alcuni indici multidimensionali; **BODE** (BMI, ostruzione delle vie aeree, dispnea, capacità di esercizio), **BODEX** (BMI, ostruzione delle vie aeree, dispnea, pregresse esacerbazioni severe), **ADO** (età, dispnea, ostruzione delle vie aeree) e **DOSE** (dispnea, ostruzione delle vie aeree, stato di fumatore, frequenza delle esacerbazioni). Nessuno di questi ha però dimostrato valore prognostico nel breve termine dopo una esacerbazione acuta di COPD, che è ancora associata con ridotta sopravvivenza nei mesi successivi.

Obiettivo di questo studio è lo sviluppo e la validazione di un nuovo indice in grado di predire la mortalità a breve termine e le riospedalizzazioni in pazienti ricoverati per una riacutizzazione di COPD. Sono state selezionate le seguenti variabili: comorbidità calcolate mediante indice di Charlson corretto per età, grado di ostruzione valutato mediante FEV₁, dispnea calcolata mediante la scala modificata Medical Research Council, numero esacerbazioni di malattia e stato vitale del paziente esaminate a 3 e 12 mesi dopo la dimissione. È stato denominato CODEX (comorbidità, ostruzione, dispnea, esacerbazioni). Per lo sviluppo di questo indice sono stati utilizzati dati provenienti dai pazienti dallo studio ESMI, uno studio longitudinale, osservazionale, multicentrico coinvolgente 557 pazienti ricoverati per riacutizzazioni di COPD. Il gruppo di validazione era costituito da tre coorti di pazienti (tot. 377) ricoverati con gli stessi criteri di inclusione ed esclusione dello studio ESMI.

L'indice CODEX era associato in modo statisticamente significativo con la mortalità sia a tre mesi ($P < 0.0001$, hazard ratio [HR] 1.5; 95% CI, 1.2-1.8) che ad un anno ($P < 0.0001$; HR, 1.3; 95% CI, 1.2-1.5) sia nel gruppo ESMI sia nel gruppo di validazione. Inoltre tale indice aveva una correlazione significativa sia con la riospedalizzazione a 3 e 12 mesi sia con la variabile combinata che considerava ospedalizzazione e/o mortalità a 3 e 12 mesi ($P < 0.0001$).

Tra gli altri indici anche ADO, DOSE e BODEX mostravano una correlazione significativa con la probabilità di morte a 3 mesi ed 1 anno dopo la dimissione. Tuttavia confrontando gli indici mediante curve ROC il CODEX mostrava una migliore capacità predittiva a 3 mesi nei confronti di BODEX, DOSE e ADO e a 12 mesi nei confronti di BODEX e DOSE, non di ADO.

Considerando la variabile combinata (morte e/o riospedalizzazione) tutti gli indici raggiungevano significatività statistica a 3 mesi e 12 mesi. Le curve ROC mostravano una migliore capacità predittiva per la variabile combinata a 3 mesi per il CODEX nei confronti di BODEX e ADO, non nei

confronti di DOSE. La capacità predittiva di CODEX per la variabile combinata a 12 mesi era migliore rispetto a ADO, BODEX e DOSE.

Commento

Il CODEX potrebbe rappresentare un indice semplice ed utile nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di COPD nel predire la sopravvivenza ma anche la probabilità di riospedalizzazione per riacutizzazione di malattia e la combinazione di entrambi (mortalità e/o riospedalizzazione) dopo la dimissione nel breve e medio termine. CODEX è una evoluzione degli indici BODE e BODEX ed ha mantenuto i loro cutoff per la valutazione di dispnea, ostruzione ed esacerbazioni ma è stato rimpiazzato il BMI con il parametro delle comorbidità la cui importanza è dimostrata nella prognosi dei pazienti con COPD. Questo studio secondo gli autori ha tuttavia delle limitazioni. Non è stata possibile la comparazione con l'indice BODE in quanto il test del cammino di 6 minuti non era incluso nello studio ESMI.

Inoltre in questo studio vi è una predominanza di pazienti uomini. Per ultimo il gruppo di validazione era costituito da pazienti provenienti dallo stesso ospedale selezionati con i medesimi criteri dello studio ESMI ma in tre differenti periodi di tempo.

EGDT 10 anni dopo

**SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock
NEJM 2014;370(17):1583-93**

L'articolo presenta i risultati di uno studio francese multicentrico, randomizzato, in pazienti con shock settico ricoverati in terapia intensiva.

I pazienti arruolati venivano randomizzati in due bracci di confronto, uno in cui i valori di pressione arteriosa media venivano mantenuti fra 65 e 70 mmHg (valore minimo target secondo la Surviving Sepsis Campaign), e l'altro in cui invece i valori pressori medi erano più alti, compresi tra 80 e 85 mmHg.

End point primario dello studio è la valutazione della mortalità a 28 giorni, end point secondari la mortalità a 90 giorni, i giorni di sopravvivenza libera da danno d'organo dopo il 28esimo giorno e la durata del ricovero in terapia intensiva; viene inoltre valutata la comparsa di effetti avversi nei due gruppi (eventi ischemici, emorragie, aritmie e altri).

I criteri di inclusione erano età maggiore di 18 anni, shock settico (definito come quadro di SIRS, infezione provata o fortemente sospetta, danno di almeno un organo) con ipotensione refrattaria alla somministrazione di fluidi e che richiedeva supporto di farmaci vasopressori (norepinefrina o epinefrina); i pazienti venivano quindi randomizzati in un braccio definito "high-target group", in cui i valori di pressione media erano compresi fra 80 e 85 mmHg, oppure nel braccio "low-target group", in cui i valori di pressione erano invece mantenuti fra 65 e 70 mmHg. Il target pressorio veniva mantenuto fino a necessità di avere supporto amminico e comunque per non più di 5 giorni.

Sono stati arruolati 776 pazienti, con caratteristiche al baseline simili (non differenze significative fra i due gruppi né con il SAPS né con il SOFA score); in particolare 167/388 pazienti del gruppo "high target" e 173/388 del gruppo "low target" erano ipertesi.

I risultati della mortalità a 28 giorni non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra i due gruppi (36.6% gruppo high target, 34% gruppo low target, $p=0.57$); anche la mortalità a 90 giorni e gli altri outcome secondari non hanno mostrato differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Per quanto riguarda gli effetti avversi, nel gruppo high target si sono verificati più episodi di fibrillazione atriale di nuova diagnosi che nel gruppo low target ($p=0.02$), mentre eventi ischemici o sanguinamenti risultarono simili nei due gruppi, anche se gli stessi autori riconoscono

che la potenza statistica del lavoro potrebbe non essere stata adeguata per valutare ottimamente questi aspetti, in particolare la mortalità per complicanze ischemiche.

Al di fuori degli outcome primari e secondari dello studio, gli autori osservano nella sottopopolazione di pazienti ipertesi un vantaggio nel gruppo high target, in cui mantenere valori pressori medi più alti sembrava contenere la comparsa di insufficienza renale e la necessità di essere sottoposti a dialisi.

In conclusione, da quanto emerge in questo studio non vi è vantaggio nel mantenere valori pressori più elevati nei pazienti ricoverati in terapia intensiva con shock settico; le raccomandazioni della Surviving Sepsis Campaign di mantenere una pressione arteriosa media di almeno 65 mmHg risultano adeguate.

Commento

Per prima cosa, un approccio più intensivo non sembra avere un vantaggio sulla sopravvivenza, rischiando di aumentare solo gli effetti collaterali.

Altro aspetto interessante è il relativo vantaggio che sembra concedere un approccio più intensivo sulla protezione renale nei pazienti ipertesi, che determina verosimilmente una migliore perfusione tissutale e quindi una minore sofferenza d'organo; probabilmente questo dato ci mostra che, ancora una volta, i nostri protocolli vanno attentamente individualizzati.

In questa direzione l'approccio dell'internista, abituato a gestire pazienti complessi, affetti da pluripatologie, può sicuramente rappresentare un'arma vincente per attentamente adattare le raccomandazioni delle linee guida alla pratica clinica.

Keep Listening And Look

Nazerian P. et al. Accuracy of Point-of-Care Multiorgan Ultrasonography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism CHEST 2014; 145(5):950–957

L'eterogeneità di presentazione dell'embolia polmonare è un problema noto; questo studio si propone di valutare se l'implementazione dell'ecografia point of care tramite approccio "multiorgano" (esame di polmoni –cuore-arti inferiori) possa migliorare la predittività diagnostica dello score di WELLS e del D-dimero, riducendo la necessità di TC Multistrato, attualmente metafora gold standard per la diagnosi di EP. Questo porterebbe un vantaggio per il paziente con minore esposizione a radiazioni, contenendo la effettuazione di esami non utili e potenzialmente dannosi in accordo generale alla linea di pensiero attualissima del "less is more". L'approccio ultrasonografico risulterebbe inoltre potenzialmente ancora più importante in alcune sottopopolazioni di pazienti "a rischio" quali i pazienti con IRC e le donne in gravidanza.

Nella visione degli autori l'ultrasonografia non si sostituisce ma è complementare all'esame obiettivo tradizionale.

Si tratta di un studio multicentrico, prospettico, che ha arruolato circa 350 pazienti afferenti a centri con buona esperienza nella metodica ecografica bedside (numero di ecografie l'anno da 50.000 a 120.000). L'ecografia "multiorgano" è stata considerata diagnostica di EP se all'ecografia polmonare veniva visualizzato almeno un infarto subpleurico o l'ecocardiografia mostrava sezioni destre dilatate o trombi intracavitari o l'ecografia degli arti inferiori secondo metodica CUS mostrava la presenza TVP.

Commento

In conclusione gli autori hanno dimostrato che l'esecuzione di una ecografia "multiorgano" secondo un'approccio globale caratteristicamente "internistico" ha una sensibilità (90%) maggiore

dell'esecuzione di accertamenti focused su singolo distretto ed è in grado quindi di aumentare la probabilità pretest dello score di Wells e del test del D-Dimero nella selezione dei pazienti candidabili alla TC Multistrato.

Rimane però l'incognita dell'operatore dipendenza, anche se gli autori affermano che sono sufficienti due anni di esperienza in tale ambito per acquisire le competenze di un buon operatore.