



## Informazioni: dalle riviste

### Albuminuria e cardioprotezione nel diabete di tipo 2

Dal 10 al 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 va incontro ad una nefropatia caratterizzata da albuminuria, ipertensione e progressiva compromissione della filtrazione glomerulare; a questa progressiva insufficienza renale si associa una progressiva insufficienza cardiaca con accentuata mortalità.

La presenza di albuminuria in un paziente con diabete di tipo 2 è considerata un importante marcatore di rischio sia cardiovascolare che renale, mentre un trattamento che miri a controllare il sistema renina-angiotensina mediante ACE-inibitori o antagonisti del recettore per l'angiotensina consente di ridurre l'albuminuria ed esplicare un effetto nefroprotettivo indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa. Non è stato tuttavia ancora definito il ruolo della riduzione dell'albuminuria nel ridurre il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2.

Recentemente de Zeeuw et al (de Zeeuw D, Remuzzi G., Parving HH et al: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921) hanno indagato se la riduzione dell'albuminuria si associ a riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 e se in questi soggetti l'entità della riduzione dell'albuminuria ottenuta con la terapia valga come indicatore di una successiva prolungata protezione cardiovascolare; è stato inoltre studiato l'eventuale rapporto tra rischio cardiovascolare legato all'albuminuria e rischio renale nello stesso paziente. Gli autori hanno utilizzato i dati di uno studio clinico randomizzato a doppio cieco per il confronto tra placebo e trattamento con l'antagonista del recettore per l'angiotensina, losartan ("Reduction in Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan": RENAAL); questo studio ha dimostrato i benefici effetti del losartan in una componente del secondo punto di riferimento ("end point") cardiovascolare definito "primo ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca".

In base ai risultati ottenuti gli autori ritengono che l'albuminuria rappresenti il più importante indicatore di rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia e parallelamente rappresenti anche un rischio renale, senza essere peraltro in evidente rapporto con i fattori di rischio cardiovascolare convenzionali. È stato sottolineato che il rapporto tra albuminuria ed "end point" cardiovascolare non è stato influenzato dall'effetto del losartan sull'insufficienza cardiaca ed è stato prevalentemente rilevato nei pazienti con danno renale. Inoltre la soppressione dell'albuminuria ha rappresentato il principale fattore predittivo di protezione a lungo termine di eventi cardiovascolari.

Gli autori riconoscono che tuttora rimane non chiarito il meccanismo dei rapporti tra albuminuria ed eventi cardiaci e tra riduzione dell'albuminuria e protezione cardiovascolare. Ritengono tuttavia che i risultati da loro ottenuti abbiano importanza pratica, perché la misura dell'albuminuria è molto semplice e consente di controllare l'efficacia della terapia cardioprotettiva.

### Errori arbitrari nel gioco del calcio e fisiologia oculare

Sono note le recenti polemiche sugli errori arbitrari nelle partite di calcio, che hanno indotto a prospettare la possibilità di coadiuvare gli arbitri nelle loro decisioni con tecniche di monitoraggio televisivo.

Recentemente questi problemi hanno avuto eco sul *British Medical Journal* che ha pubblicato un breve articolo sulla difficoltà da parte degli arbitri di valutare con precisione la posizione di "fuori gioco" dei giocatori (Belda Maruenda F: Can the human eye detect an offside position during a football match? *BMJ* 2004; 329: 1470).

L'autore ritiene che è difficile per l'arbitro giudicare la posizione di fuori gioco, perché questa comporta almeno cinque obiettivi da controllare (il pallone, due attaccanti e due difensori) e ciò non è possibile in base a quanto è noto sulla fisiologia oculare.



Fallo per intervento scorretto, che l'arbitro non avrà difficoltà a rilevare; a differenza di una posizione di offside, impossibile da giudicare con certezza sulla scorta di quanto noto sulla fisiologia oculare.

L'autore ricorda, a questo proposito, che i movimenti oculari consentono di mettere a fuoco gli obiettivi mantenendoli nel campo visivo. A questo fine gli occhi eseguono: 1) movimenti saccadici che sono rapidi e brevi movimenti coordinati che permettono di localizzare rapidamente gli obiettivi e di modificare la messa a fuoco da un obiettivo all'altro entro il campo visivo; il tempo di latenza dall'inizio dello stimolo all'inizio del movimento saccadico è di circa 200 ms e dipende dalla distanza dell'obiettivo; ma, quando il movimento oculare supera i 10° di ampiezza, tale latenza si prolunga; gli altri fattori che influenzano questi movimenti sono l'attenzione, la stanchezza e il ritmo circadiano; 2) piccoli movimenti che l'occhio compie per seguire l'obiettivo, che hanno un tempo di latenza di 125-150 ms e sono anche essi influenzati dalla stanchezza e dal ritmo circadiano; 3) movimenti di convergenza che si verificano quando lo sguardo passa da un obiettivo vicino a uno lontano o viceversa; il tempo di latenza di questi movimenti è di 160 ms; 4) movimenti vestibola-

ri necessari per mantenere fisso lo sguardo sull'obiettivo quando la testa si muove; in questi casi la latenza è di 100 ms; 5) accomodazione ottenuta mediante modificazione della convessità del cristallino e che comporta una latenza di 360 ms; inoltre, il tempo necessario per modificare la fissazione dello sguardo da vicino a lontano è di circa 560 ms, mentre modificare lo sguardo da lontano a vicino comporta 640 ms.

L'autore ritiene che, tenendo conto di queste caratteristiche della fisiologia oculare, sia ben difficile giudicare una posizione di fuori gioco, perché, come detto, ciò comporta il simultaneo controllo di almeno 5 obiettivi. Belda Maruenda conclude dichiarandosi favorevole all'introduzione in campo di tecniche di monitoraggio televisivo e, a questo proposito, ricorda che non raramente il replay televisivo ha evidenziato l'errore arbitrale.

### Normale reperto radiologico in pazienti con diagnosi di polmonite

In linea generale i pazienti con polmonite acquisita in comunità (PAC) presentano un quadro clinico costituito da febbre, tosse con espettorato, dispnea e segni obiettivi di consolidamento polmonare con ottusità alla percussione del torace e soffio bronchiale; l'insieme di questi sintomi e segni è molto variabile e pertanto la diagnosi di polmonite viene posta in base al reperto radiografico. Senonché molti pazienti che presentano sintomi e segni di PAC mostrano un quadro radiologico del torace normale; in questi casi viene posta clinicamente la diagnosi di polmonite che come tale viene trattata.

Basi et al (Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ et al. **Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology and outcomes.** *Am J Med* 2004; 117: 305) hanno studiato un gruppo di 2706 pazienti ricoverati in ospedale con la diagnosi di PAC e trattati secondo gli usuali criteri, classificandoli secondo la presenza o l'assenza di reperto radiografico del torace; contemporaneamente è stato esaminato un gruppo di soggetti con reperto radiografico "normale", classificandoli secondo la presenza o l'assenza di polmonite. L'osservazione è stata condotta nel corso di 1 anno.

In 911 (34%) pazienti la diagnosi di polmonite non è stata confermata dal reperto radiologico. È stato osservato che i pazienti con reperto radiologico normale erano più anziani, avevano una polmonite più grave ed erano a minore rischio di *obitus* o di complicanze (14% contro 22%). La maggioranza dei pazienti (89%) presentava almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, difficoltà di respiro, espettorato e respiro soffiante. Non è stata rilevata significativa differenza nella presenza di sintomi polmonari in rapporto alla presenza di reperto radiologico. Inoltre sono stati osservati pochi aspetti significativamente importanti che potessero distinguere pazienti con da quelli senza conferma radiologica. Per ciò che riguarda gli esami di laboratorio, è stato osservato che ben pochi hanno consentito di distinguere apprezzabilmente i due gruppi. In particolare, i pazienti con reperto radiologico normale non hanno presentato una ipovolemia più frequentemente di quelli con conferma radiologica.

Gli esami microbiologici dell'espettorato e le emocolture hanno presentato qualche differenza tra i due gruppi. Infatti, mentre le emocolture, eseguite in 1817 pazienti, hanno dato risultati positivi pressoché sovrapponibili tra i due gruppi (6% contro 8%), la relativa frequenza dei patogeni isolati è stata diversa. Emo-

colture positive per *Streptococcus pneumoniae* sono state ottenute nel 14% del gruppo senza conferma radiologica contro il 64% nel gruppo con reperto radiologico. Inoltre una batteriemia da Gram-negativi (ad esempio, *Escherichia coli*) è stata molto frequente nel gruppo senza conferma radiologica.

Un microrganismo è stato isolato nell'espettorato in un terzo dei casi esaminati, senza rilevare significative differenze tra pazienti con o senza conferma radiologica. Nella maggioranza dei casi sono stati isolati, in entrambi i gruppi, *S.pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus* spp. e *Moraxella catarrhalis*.

Nei pazienti con conferma radiologica il 92% delle radiografie del torace ha mostrato un'infiltrato nei lobi inferiori, con versamento pleurico associato in un quarto dei casi.

Nel 10% di soggetti senza reperto radiografico del torace nei quali non è stata posta diagnosi di polmonite, il 7% dei reperti era completamente normale, mentre nell'87% erano presenti anomalie, come broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza cardiaca e atelettasia.

Per quanto riguarda l'esito, gli autori hanno osservato che i pazienti con reperto radiografico di polmonite hanno avuto una mortalità ospedaliera del 10%, pur presentando un rischio simile a quello del gruppo senza reperto radiografico. Tuttavia all'elaborazione statistica, comportante la correzione per potenziali variabili confondenti, la differenza nella mortalità non è stata significativa tra i due gruppi.

Gli autori concludono rilevando che ben un terzo di tutti i pazienti con polmonite sospettata clinicamente in realtà non hanno una polmonite, ma gravi infezioni delle basse vie aeree, con alta probabilità di batteriemia e di elevata mortalità e ritengono giustificati ulteriori studi su questa popolazione.

### Terapia antibiotica della polmonite acquisita in comunità. Differenze tra le linee guida europee e nordamericane

Il trattamento antibiotico empirico degli adulti con polmonite acquisita in comunità (PAC) costituisce tuttora argomento di discussione e controversie. Recentemente è stato pubblicato un confronto tra i criteri di terapia sostenuti da alcune società mediche europee e nordamericane (American Thoracic Society – ATS, Infectious Diseases Society of America – IDSA, Canadian Infectious Diseases Society/Canadian Thoracic Society, British Thoracic Society, German Respiratory Association/Paul Ehrlich Society of Chemotherapy, French Society of Infectious Diseases e Spanish Respiratory Society/Spanish Society of Chemotherapy). (File TM, Garau J, Blasi F et al. **Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia.** *Chest* 2004; 125: 1888).

È noto che, oltre a *Streptococcus pneumoniae*, che è l'agente etiologico più frequentemente responsabile di PAC, sono spesso in causa *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, batteri Gram-negativi, anaerobi e virus respiratori. Sono considerati "patogeni atipici" *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* e *Legionella* spp., ma non è conosciuta l'incidenza delle polmoniti miste da patogeni "tipici" e "atipici" e neppure delle coinfezioni con agenti virali. È altresì noto che, anche quando sono eseguite adeguate prove diagnostiche, fino al 50% degli agenti etiologici rimane sconosciuto e ciò

porta ad adottare una terapia antibiotica empirica basata sul convincimento che nel singolo paziente sia in causa uno dei patogeni più sopra elencati e sulla considerazione dei molteplici fattori che possono favorire una determinata etiologia, come età, gravità del quadro clinico, situazioni epidemiologiche, condizioni immunitarie, malattie associate e fattori che possano favorire un'antibiotico-resistenza (soprattutto per *S.pneumoniae* DRSP: drug resistant *S.pneumoniae*).

Le diverse linee guida si basano prevalentemente sul patogeno ritenuto responsabile con maggiore probabilità in un determinato paziente o gruppo di pazienti, tenendo inoltre conto del costo, degli effetti collaterali e anche della disponibilità dei vari antibiotici.

Per quanto concerne i criteri di ospedalizzazione l'IDSA si basa essenzialmente sull'etiologia riconosciuta mediante emocoltura, colorazione con Gram e coltura dell'espettorato e sull'uso di un antibiotico specifico per l'agente in causa. ATS e le società canadesi consigliano di associare ciascun gruppo di pazienti con i patogeni più probabili. Nelle linee guida spagnole e francesi è tenuto nel massimo conto l'approccio sindromico al trattamento, che consiste nella scelta dell'antibiotico in base alla presentazione clinica tipica o atipica. Tale criterio non è seguito dalle società nordamericane.

Le principali differenze tra le linee guida europee e nordamericane riguardano i pazienti esterni (cioè prima dell'eventuale ricovero in ospedale). Infatti, secondo le linee guida nordamericane, si consiglia di iniziare il trattamento con un'ampia copertura antibiotica, considerando possibile un'etiologia pneumococcica, ma non escludendo un'etiologia da patogeni atipici.

Secondo questo criterio, nei pazienti esenti da malattie associate e da fattori di rischio per DRSP, l'antibiotico di prima linea è un macrolide (oppure la doxiciclina se non è tollerata), ricorrendo ad azitromicina o claritromicina. Le società nordamericane ritengono che i macrolidi siano adeguati nella maggioranza dei casi dovuti a *S.pneumoniae*, compresi i ceppi con resistenza del tipo *mef*, e a patogeni atipici.

Per contro in Europa viene posta attenzione a *S.pneumoniae* piuttosto che ai patogeni atipici, consigliando gli antibiotici beta-lattamici, comprese le penicilline. Questi criteri tengono conto dell'attività di questi antibiotici verso *S.pneumoniae*; inoltre i macrolidi non sono preferiti a motivo della frequente resistenza di tipo *erm*. In Francia e in Spagna è consigliato l'uso di un macrolide soltanto in determinati pazienti con quadro clinico atipico.

L'associazione di beta-lattamici a macrolidi è consigliata in Nordamerica nei pazienti esterni con malattie associate e/o a rischio per DRSP; sono preferiti i beta-lattamici con più elevate concentrazioni minime inibenti (MIC) verso *S.pneumoniae*. In questi pazienti le linee guida nordamericane consigliano anche i fluorochinoloni definiti "antipneumococchi" o "respiratori", il cui spettro di attività include i patogeni atipici e *S.pneumoniae* macrolide- e penicillino-resistente. In Europa l'uso dei fluorochinoloni appare ancora poco diffuso e addirittura è sconsigliato dalla British Thoracic Society. La doxiciclina è consigliata in Europa soltanto in Germania, nei casi d'intolleranza verso macrolidi e nella terapia della PAC da patogeni atipici.

Le linee guida europee e nordamericane concordano sui criteri di terapia dei pazienti ospedalizzati, consigliando entrambe il trattamento iniziale per via venosa con ampia copertura antibiotica. In questi pazienti sta diffondendosi l'uso dei nuovi fluorochinoloni. Una particolare attenzione è rivolta in Nordamerica al rischio di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e al conseguente uso di cefotaxima o ceftriaxone, associati

a un macrolide o a un fluorochinolone "respiratorio". In questi pazienti l'IDSA consiglia un beta-lattamico ad ampio spettro (ampicillina-sulbactam, piperacillina-tazobactam, cefotaxina/ceftriaxone) associato o a un macrolide o a un fluorochinolone; per i casi sospetti da *P.aeruginosa* la terapia di prima linea consigliata consiste in un fluorochinolone anti-pseudomonas (esempio: ciprofloxacina) più un beta-lattamico anti-pseudomonas oppure anche una tripla terapia con beta-lattamico anti-pseudomonas, macrolide e aminoglicoside. In Europa per i pazienti con PAC accolti in unità di cura intensiva il trattamento più spesso adottato consiste in un beta-lattamico associato a un macrolide oppure un beta-lattamico associato a un nuovo fluorochinolone con associata rifampicina, se è sospettata: un'infezione da *Legionella* spp.

Nel commentare questa rassegna delle diverse linee guida per il trattamento antibiotico della PAC e delle differenze che esistono tra le due rive dell'Atlantico, Cunha (Cunha BA: **Empiric therapy of community-acquired pneumonia. Guidelines for the perplexed? Chest 2004; 125: 1913**) rileva che spesso il medico pratico, di fronte al notevole numero di linee guida, può trovarsi in difficoltà nella decisione terapeutica. L'autore ritiene che siano necessarie linee guida più semplici basate essenzialmente sul chiarimento dei seguenti punti.

1) *Spettro antibiotico*. Gli antibiotici prescelti per la terapia della PAC dovrebbero essere altamente attivi contro i patogeni più frequentemente in causa e cioè *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxello catarrhalis*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. A questo elenco Cunha (*loc cit*) aggiunge *Klebsiella pneumoniae*, isolato spesso nelle polmoniti degli etilisti, *Staphylococcus aureus* nelle complicate batteriche della polmonite da virus influenzale, *Escherichia coli* nei pazienti con infezioni urinarie e *Pseudomonas aeruginosa* in quelli con malattia fibrocistica o con bronchiectasie. Secondo l'autore non vi sono altri Gram negativi responsabili di PAC.

2) *Gravità della polmonite*. Le associazioni morbide non hanno alcuna influenza sulla scelta dell'antibiotico, in quanto il trattamento antibiotico va stabilito in base al patogeno responsabile e non in base alla gravità. La gravità, infatti, secondo l'autore, determina la decisione di ricoverare il paziente in unità di terapia intensiva e la modalità di somministrare l'antibiotico all'inizio e non la sua scelta.

3) *Un solo patogeno o più patogeni responsabili*. A questo proposito va tenuto presente che un'emocoltura positiva, insieme alla dimostrazione di un'infezione recente in atto o pregressa, non costituisce prova di etiologia multipla; inoltre gran parte della popolazione adulta presenta segni di precedente esposizione a *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* e *H.influenzae*. L'autore rileva che anche i pazienti immunocompromessi possono spesso albergare molti agenti patogeni, ma clinicamente ne presentano uno alla volta e non contemporaneamente.

4) *Transizione della terapia endovena a quella orale*. Il problema importante in questa transizione è rappresentato, secondo l'autore, dalla scelta di un antibiotico che possieda un'elevata biodisponibilità ( $\geq 90\%$ ) al fine di garantire adeguati livelli ematici e tissutali. Attualmente si tende a trattare per via orale fin dall'inizio i pazienti ospedalizzati, ma non accolti in unità di terapia intensiva con polmonite da moderata a moderatamente grave.

5) *Terapia antibiotica per via orale.* L'autore ritiene che, se la transizione da terapia endovena a terapia orale è razionale, lo è ancora di più la terapia orale nei pazienti ospedalizzati che hanno, come detto, una polmonite da moderata a moderatamente grave, perché la somministrazione per via orale di un antibiotico attivo è più semplice, reca minor disagio al paziente e garantisce analoghi risultati. Questa terapia va esclusa soltanto in caso di nausea, vomito o condizioni che compromettono l'assorbimento intestinale del farmaco. Pertanto, a meno che si tratti di pazienti in condizioni critiche, con grave PAC, accolti in unità di terapia intensiva, l'autore ritiene che i pazienti ospedalizzati, ma non accolti in unità di terapia intensiva, e che siano in normali condizioni gastrointestinali, debbano essere trattati per via orale con un antibiotico che abbia uno spettro di attività adeguato, un'elevata biodisponibilità e un minimo di potenziale resistenza pneumococcia.

6) *Resistenza del pneumococco.* L'elevata prevalenza di ceppi di *S.pneumoniae* altamente resistenti rappresenta un problema che è discusso in molte linee guida. Ma anche là dove tale prevalenza non è segnalata gli antibiotici consigliati per la PAC dovrebbero essere quelli verso i quali vi è un basso potenziale di resistenza batterica per ridurre al minimo i problemi legati a questa evenienza.

Si sottolinea che ceppi batterici resistenti possono comparire, a seguito di mutazione di punto, con presoché tutti gli antibiotici usati nella PAC e possono diffondersi nell'ambiente se il controllo delle infezioni non è efficace. L'autore rileva peraltro che è necessario distinguere i ceppi resistenti che si trovano di per sé nell'ambiente da quelli che hanno acquisito resistenza a seguito dell'uso di antibiotici. Per questo motivo gli antibiotici adoperati nella PAC dovrebbero avere un basso potenziale di induzione di resistenza al fine di minimizzare la resistenza antibiotica acquisita.

L'autore elenca gli antibiotici che sono stati più spesso associati a resistenza: trimetoprim-sulfametossazolo, tetracicline e macrolidi. Questi ultimi, come accennato in precedenza, sono consigliati in alcune linee guida in aggiunta a beta-lattamici. Secondo l'autore l'uso dei macrolidi va limitato per ridurre il pericolo di resistenza, tenendo presente che circa il 20% dei ceppi di *S.pneumoniae* sono naturalmente resistenti ai macrolidi e che è possibile che un ceppo, inizialmente sensibile, sviluppi in seguito una resistenza acquisita.

7) *Potenziale di resistenza batterica agli antibiotici.* I fluorochinoloni presentano un basso potenziale di resistenza batterica. L'autore ricorda che i fluorochinoloni raramente danno luogo a resistenza batterica, analogamente ad amoxicillina-clavulanato, beta-lattamici e doxiciclina, mentre una resistenza molto diffusa è quella associata a trimetoprim-sulfametazolo, tetraciclina e macrolidi. Per quanto concerne i fluorochinoloni cosiddetti "respiratori", l'autore rileva che, oltre a un basso potenziale di resistenza batterica, questi antibiotici sono molto attivi verso *Legionella* spp.

9) *Conclusioni.* L'autore osserva che le linee guida per la terapia della PAC sono state modificate nel corso degli anni e che la continua esperienza clinica le modificheranno negli anni a venire, con o senza il consenso dei medici pratici. I concetti che sono emersi negli ultimi anni varranno molto probabilmente a porre le basi per criteri terapeutici semplificati e uguali al di qua e al di là dell'Atlantico.

### Errata corrige

Nel fascicolo di novembre 2004, a pag. 557, il titolo corretto della recensione è il seguente: **Insufficienza cardiaca complicante le sindromi coronariche acute.**



Oliver Wendell Holmes

## Il medico come un buon formaggio

«Ricordate che una testa calva e brillante è molto apprezzata; l'età conferisce, infatti, quel tocco di garbo che rende gradevole una persona; la gente vuole che il proprio medico sia stagionato come un buon formaggio»

Oliver Wendell Holmes