



Valutazione del rischio tubercolare

La misura del rilascio di interferone gamma (IGRA: "interferon gamma release assay") è una prova diagnostica che consente di valutare la risposta dell'interferone gamma (IFN- γ) ad antigeni specifici di *Mycobacterium tuberculosis*; questa prova è più sensibile e più specifica della prova cutanea alla tubercolina per la diagnosi di tubercolosi (tbc) latente (LTBI: "latent tbc infection") e, inoltre, ha dimostrato una migliore correlazione con l'esposizione a *M. tuberculosis*. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti consigliano il metodo IGRA QuantiFERON TB-GOLD (QFT-G) per lo screening di LTBI in tutte le occasioni in cui è usata la prova cutanea alla tubercolina (**Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States. MMWR Recomm Rep 2005 Dec 16; 54: 49**).

Sebbene i vantaggi del metodo IGRA nello screening della LTBI siano stati confermati, tuttavia permangono ancora dubbi sul suo ruolo nell'identificazione di una sospetta infezione tubercolare attiva, perché questo metodo ha rivelato, in tali evenienze, sensibilità e specificità variabili e spesso ha dato risultati subottimali (**Winquist N, Bjorkman P, Noren A, et al. Use of a T-cell interferon gamma release assay in the investigation for suspected active tuberculosis in a low prevalence area. BMC Infect Dis 2009; 9: 105**).

Recentemente è stato studiato il contributo di un metodo IGRA alla corretta stratificazione del rischio di sospetta tbc attiva (**Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Vittinghoff E, et al. Evaluation of quantitative**

IFN- γ response for risk stratification of active tuberculosis suspects. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 87).

Gli autori rilevano che in genere i casi sospetti di tbc vengono agevolmente identificati dalla positività del reperto di bacilli acido resistenti (AFB: "acid fast bacilli") nello striscio; tuttavia, nei casi sospetti che presentano strisci negativi dell'espettorato o di altri tessuti, per classificarli in basso, intermedio e alto rischio di tbc attiva, si deve ricorrere ai dati clinici, radiografici e demografici, al fine di iniziare soltanto nei pazienti ad alto rischio, un trattamento specifico.

Gli autori hanno proposto una nuova classificazione dei metodi di valutazione del rischio, cercando di stabilire se l'aggiunta di un metodo IGRA, come il QFT-G, agli esami clinici di uso corrente consenta di migliorare la stratificazione del rischio in soggetti con sospetta tbc polmonare o extrapolmonare con striscio negativo.

Su 660 pazienti esaminati gli autori hanno osservato 65 casi (~10%) casi positivi, confermati dall'esame colturale. È stato rilevato che la probabilità di tbc attiva aumenta del 7% ad ogni raddoppio del livello di IFN- γ ; inoltre l'aggiunta dei risultati quantitativi relativi all'IFN- γ ai dati clinici migliora la possibilità di diagnosi e consente di ri classificare correttamente il 32% dei soggetti con sospetta tbc nelle categorie a basso e ad alto rischio.

Tuttavia gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che i risultati quantitativi relativi all'IFN- γ non migliorano in maniera significativa la corretta classificazione del rischio. In proposito si sottolinea che le modificazioni della previsione del rischio di tbc attiva, conseguenti ai risultati del metodo IGRA, non sono state uniformi; infatti, tra i soggetti a rischio alto o intermedio nei quali alla fine è stata esclusa una tbc attiva, l'aggiunta del metodo IGRA ha ridotto significativamente la probabilità di rischio indipendentemente dal sospetto di questo; il metodo IGRA dimostrerebbe, dun-

que, di avere un valore predittivo negativo, come indicato in precedenti studi (**Donasinh PK, Hinks PS, Innes JA, et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 325**).

Concludendo, gli autori ritengono che i risultati del metodo IGRA migliorino la valutazione clinica dei soggetti con sospetta tbc a confronto con i criteri obiettivi; tuttavia, nella loro esperienza, riconoscono che la valutazione clinica soggettiva del rischio sia in definitiva migliore e che sono necessari ulteriori studi clinici.

Termoplastica bronchiale nella terapia dell'asma

Nell'asma bronchiale (AB) l'aumento della massa e della contrattilità della muscolatura liscia delle vie aeree comporta aumento della morbidità, causando più intense broncostrizione e ostruzione bronchiale. Per ridurre queste componenti della patogenesi dell'AB, è stata sperimentata una tecnica di termoplastica bronchiale (TPB) idonea ad erogare, mediante radiofrequenza, energia termica controllata sulle pareti delle vie aeree nel corso di broncoscopia (**Cox PG, Miller JD, Mitzner W, et al. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004; 24, 659; vedi questa Rivista, vol. 97, settembre 2006, pag. 494**).

Uno studio clinico, controllato con placebo e con procedura simulata, è stato recentemente condotto per valutare gli effetti di tale tecnica nel trattamento dell'AB in adulti (**Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. A multicentre randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116**).

Sono stati studiati 288 soggetti di età da 18 a 65 anni, con AB richiedente trattamento continuo con corticosteroidi per inalazione



e beta-2 agonisti ad azione protratta e, in alcuni casi, con modificatori dei leucotrieni e corticosteroidi *per os*; i pazienti sono stati randomizzati a TPB o a terapia simulata nel corso di tre esami broncoscopici.

È stato osservato un miglioramento delle condizioni cliniche generali nel gruppo trattato con TPB, con significativa diminuzione delle riacutizzazioni asmatiche gravi e minore frequenza di ricorso a terapia intensiva. Nel gruppo con terapia simulata, la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche, ma non la gravità, è stata simile a quella osservata dopo TPB. Secondo gli autori, i risultati ottenuti indicherebbero che la TPB può dar luogo a meno intensa broncocostrizione e a riduzione della frequenza delle riacutizzazioni gravi; tuttavia riconoscono che i meccanismi di tali modificazioni della risposta respiratoria alla TPB debbono essere oggetto di ulteriori studi.

Viene sottolineato che la broncoscopia può aggravare la sintomatologia asmatica ed indurre complicazioni, soprattutto nei pazienti con AB grave; e che la TPB può ulteriormente aggravare nel breve termine questi eventi. Tuttavia gli effetti negativi sono stati, nell'esperienza degli autori, di breve durata e i pazienti hanno infine risposto positivamente alla TPB; infatti, nonostante il verificarsi di eventi respiratori avversi nel gruppo trattato con TPB a confronto con il gruppo in terapia simulata, nel periodo post-trattamento i pazienti in terapia con TPB hanno presentato un minore numero di complicanze e migliori condizioni generali.

Gli autori osservano che l'aumentato rischio di effetti negativi nel breve termine dopo TPB è stato compensato dagli effetti positivi per almeno un anno dopo il trattamento. Pertanto questa nuova tecnica offre la possibilità di disporre di un utile trattamento aggiuntivo a quello con corticosteroidi e beta-agonisti per ridurre la morbilità dell'AB grave.

Nel commentare questi risultati, Bel (**Bel EH. Bronchial thermoplasty. Has the promise been met? Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 101**) osserva che, nonostante un modesto, ma significativamente più alto effetto positivo della TPB, nel complesso l'effetto di questa tecnica lascia ancora dubbi. Infatti, sebbene le variazioni dell'eccessiva risposta delle vie aeree, che rappresentano il più importante indice dell'effetto della TPB, siano difficilmente misurabili in condizioni di AB grave, tuttavia si sarebbe dovuto poter osservare almeno un effetto sul controllo dell'AB, sulla necessità di interventi di terapia intensiva oppure sulle variazioni del volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS o FEV₁) prima e dopo broncodilatazione. Invece, nota Bel (*loc cit*), è stata rilevata soltanto una riduzione del numero delle riacutizzazioni e degli interventi di terapia intensiva; ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la TPB esplica un qualche effetto al di là della riduzione dell'iperreattività della muscolatura liscia delle vie aeree, oppure modifica le risposte infiammatorie o neurogene a infezioni sovrapposte o ad altri fattori responsabili delle riacutizzazioni.

D'altra parte, si domanda l'autore, che cosa conosciamo del meccanismo d'azione della TPB? E risponde che su questo punto non vi sono ricerche che valutino le modificazioni isto-morfologiche della parete delle vie aeree indotte dalla TPB nell'AB grave e, in particolare, che cosa resta della muscolatura liscia bronchiale ipertrofica dopo TPB, quali modificazioni dell'infiltrato infiammatorio essa provoca e se vi sono effetti secondari sulle vie aeree distali (**Jesudason EC. Airway smooth muscle: an architect of the lung? Thorax 2009; 64: 541**). Tutti problemi che rendono necessari studi biotici e con tecniche per immagine.

Infine, Bel si chiede se sia lecito offrire questa nuova tecnica a pazienti con AB e risponde che, nei soggetti con AB non controllata, che non sono stati sottoposti a rigoroso programma terapeutico, la termo-

plastica bronchiale non dovrebbe essere proposta. Negli altri pazienti la TPB offre qualche (*sic!*) speranza, poiché sembra esplicare un effetto positivo sulla qualità della vita e sulle riacutizzazioni, tenendo inoltre conto dei vari fenotipi con cui si presenta l'AB.

Saranno necessari studi clinici e morfologici sui vari fenotipi dell'AB grave, al fine di acquisire più precise informazioni che guidino la decisione terapeutica.

Patologia polmonare nell'infezione da virus dell'influenza A (H1N1)

È noto che la maggioranza dei pazienti con infezione da virus dell'influenza A (H1N1) di origine suina (S-OIV) presenta una sintomatologia lieve e che in genere i pazienti con varie condizioni patologiche precedenti e/o concomitanti sono quelli che mostrano un decorso più grave, tanto da richiedere il ricovero in reparti ospedalieri di terapia intensiva (vedi questa Rivista, vol. 101, pag. 1, gennaio 2010) (**Update novel influenza A [H1N1] virus infection worldwide. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 453**). Si ritiene che la gravità dell'infezione influenzale sia dovuta ad alterazione dell'immunità naturale, a eccesso di risposta alle cellule CD8⁺ e ad aumento di citochine in circolo (**Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective: emergence of influenza A [H1N1] viruses. N Engl J Med 2009; 361: 279**). Tuttavia, nonostante i numerosi contributi alla conoscenza di queste forme più gravi, ancora vi sono scarse informazioni sulla patologia sistemica dei pazienti deceduti con infezione da S-OIV.

Questi problemi hanno indotto a studiare i reperti autoptici di 21 pazienti deceduti per insufficienza respiratoria correlata a infezione da S-OIV confermata (**Mauad T, Hajjar LA, Callegari G, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A [H1N1] infection. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 72**).



Sono stati esaminati 21 pazienti (12 (57%) maschi) di età da 1 a 68 anni (mediana 34 anni), 15 dei quali di età compresa tra 30 e 59 anni; 16 pazienti (76%) presentavano condizioni patologiche preesistenti e tutti avevano un'insufficienza respiratoria richiedente ventilazione meccanica.

All'esame anatomo-patologico, in 20 pazienti è stato messo in evidenza un danno essudativo diffuso alveolare che ha assunto tre aspetti: 1) danno essudativo alveolare con edema alveolare e interstiziale, essudato fibrinoso alveolare con membrane ialine e presenza reattiva di pneumociti, con modesta infiammazione interstiziale; 2) grave bronchiolite necrotizzante con estesa necrosi delle pareti bronchiolari e denso infiltrato neutrofilo nel lume bronchiolare; in questi casi il danno alveolare diffuso ha mostrato una notevole organizzazione dell'essudato e l'infiammazione parenchimale era intensa e prevalentemente neutrofila; 3) danno alveolare diffuso con intensa componente emorragica; in questi casi è da segnalare l'assenza di effetto citopatico virale nelle cellule epiteliali alveolari; in un paziente con questo quadro, affetto da carcinoma laringeo, l'*obitus* è stato dovuto a tromboembolia polmonare e polmonite batterica. Gli autori segnalano inoltre che soltanto 1 paziente non ha presentato alterazioni intestiziali virali. Tale quadro istologico polmonare è stato associato a prolungata intensa attivazione del recettore "toll-like" 3 (TLR-3), a proliferazione di cellule citotossiche ed a marcata espressione di interferone gamma (IFN- γ) nel tessuto polmonare.

Tutti i pazienti studiati hanno presentato una forma infettiva progressiva rapidamente fatale, caratterizzata da grave compromissione della funzione respiratoria, che ha richiesto ventilazione meccanica e che ha evoluto verso un'insufficienza multiorgano. È stato rilevato che le alterazioni istologiche broncopolmonari osservate sono simili a quelle descritte in precedenti epidemie influenzali. In nove pazienti è comparsa un'insufficienza renale acuta

che ha reso necessaria una dialisi in quattro casi. In questi soggetti l'esame istologico ha messo in evidenza una necrosi tubulare acuta. Gli autori richiamano l'attenzione sulla presenza di mioglobina nel rene di quattro di questi soggetti, probabilmente dovuta a danno della muscolatura scheletrica.

Per quanto riguarda la patogenesi delle gravi alterazioni broncopolmonari dell'infezione da S-OIV, un ruolo importante è stato riconosciuto all'attivazione del TL-3 e alle cellule citotossiche CD8⁺ (Heltzer ML, Coffin SE, Maurer K. **Immune dysregulation in severe influenza. J Leucoc Biol 2009; 85: 1036**). Si ritiene infatti che una vera e propria "tempesta citochinica" sia implicata nelle forme più gravi di influenza. L'elevata quantità di citochine in circolo, come IFN- γ e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), è associata ad aumentata eritrofagocitosi ed è stata anche rilevata nei pazienti studiati.

Gli autori ritengono che l'insufficienza respiratoria dei pazienti con infezione da S-OIV sia correlata a grave danno alveolare diffuso e ad anomala risposta immunitaria.

Recenti studi sulla terapia della malattia di Crohn

La malattia di Crohn (MC) è caratterizzata da ricorrenze e remissioni con evoluzione verso stenosi, fistole o ascessi. La terapia delle forme da lieve a moderata è costituita da mesalamina, budesonide o corticosteroidi per via sistemica, ma è noto che il trattamento corticosteroidico è ostacolato da eventi collaterali avversi causati dalla prolungata esposizione a questi farmaci che, inoltre, non sono efficaci nella terapia di mantenimento (Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. **Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009; 104: 465**). Nei pazienti in cui il trattamento iniziale non ha avuto successo e in particolare in quelli che si sono dimostrati dipendenti dai corticosteroidi o non hanno presentato risposta a questi far-

maci, sono spesso adoperate azatioprina e 6-mercaptopurina, ottenendo una remissione. Anche anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di necrosi tumorale (TNF), come infliximab, sono efficaci nell'indurre e mantenere le remissioni.

In un recente studio clinico multicentrico è stata valutata l'efficacia di azatioprina e infliximab, da soli e in associazione, nell'indurre e mantenere la remissione libera dai corticosteroidi nella MC (Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. **for the SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn disease. N Engl J Med 2010; 362: 1383**).

Sono stati studiati 508 pazienti con MC da moderata a grave, non precedentemente trattati con immunodepressivi e farmaci biologici, che sono stati randomizzati a ricevere: 1) per via venosa infliximab 5 mg per kg di peso alle settimane 0, 2, 6 e quindi ogni 8 settimane, più capsule di placebo *per os* ogni giorno, 2) azatioprina, 2,5 mg *per os* per kg di peso ogni giorno, oltre a placebo per infusione venosa agli stessi intervalli dell'infliximab e 3) associazione dei due farmaci. Come obiettivo primario è stata considerata la percentuale di remissioni esenti da corticosteroidi alla 26^a settimana; come obiettivi secondari sono state considerate le remissioni in tempi successivi e la percentuale dei pazienti che hanno presentato normalizzazione della mucosa alla 26^a settimana tra quelli che avevano lesioni ulcerative all'inizio dello studio e le modificazioni del livello di proteina C-reattiva.

È stato osservato che, in pazienti con MC attiva non rispondente a terapia iniziale, l'infliximab, a confronto con l'azatioprina, consente di ottenere alla 26^a settimana una più alta percentuale di remissioni cliniche esenti da corticosteroidi e di cicatrizzazione della mucosa. Tuttavia la più evidente efficacia è stata osservata con la terapia associata. Gli autori sottolineano che l'incidenza complessiva di effetti collaterali è stata simile nei tre gruppi di pazienti, sebbene le



reazioni al trattamento endovenoso si siano verificate meno frequentemente nei pazienti in terapia associata rispetto a quelli trattati solamente con infliximab. Gravi infezioni, compresa tubercolosi, sono comparse nel 3,9% dei soggetti in terapia associata, nel 4,9% di quelli trattati con solo infliximab e nel 5,6% di quelli trattati con sola azatioprina. L'associazione di azatioprina con agenti biologici anti-TNF accentua il rischio relativo di infezioni opportunistiche anche gravi e di linfoma T epato-splenico. È stato inoltre osservato che, nei pazienti non precedentemente trattati con azatioprina, la terapia associata è stata superiore a quella con infliximab da solo. Comunque gli autori riconoscono che l'aumentato rischio di rari, ma gravi, effetti tossici deve essere preso in attenta considerazione e sottolineano che il contemporaneo uso di corticosteroidi come terzo agente immunodepressivo, può accrescere tale rischio. Ritengono che, sebbene la maggiore efficacia osservata con la terapia associata possa essere in parte dovuta a riduzione di immunogenicità, tuttavia è probabile che il migliore effetto sia dovuto all'azione additiva dei due farmaci, come sarebbe dimostrato dalla osservazione che essi condividono il meccanismo dell'apoptosi.

Recenti studi sul trattamento della sepsi

Sepsi grave e shock settico sono le cause più frequenti di *obitus* in pazienti ricoverati in ospedale, comportando una mortalità tra il 20 e il 54%. Una precoce e adeguata terapia antibiotica, i corticosteroidi, l'uso di drotrecogin (una forma ricombinante di proteina C umana attivata), uno stretto controllo glicemico e una strategia di protezione del polmone sono ritenuti utili per ottenere la sopravvivenza dei pazienti e costituiscono gli elementi essenziali delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC) (Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines

for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36: 296).

La SSC, al fine di migliorare il trattamento della sepsi, consiglia un primo gruppo di provvedimenti di riabilitazione da prendere entro 6 ore e consistente in: misura del livello sierico di lattato, prelievo immediato di sangue per coltura e somministrazione di antibiotici, ed un secondo gruppo, da assumere nelle 24 ore, comprendente uno stretto controllo della glicemia e della pressione arteriosa e la determinazione della necessità di corticosteroidi o di drotrecogin alfa attivata.

Tuttavia, in conseguenza di alcuni risultati negativi di recenti studi clinici, su questi problemi sono sorte alcune controversie.

È stata analizzata l'influenza del trattamento della sepsi sulla mortalità ospedaliera (Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis. A prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 861).

Gli autori hanno studiato 2796 pazienti accolti per sepsi in 77 Unità di terapia intensiva in Spagna, considerando scopo del trattamento il raggiungimento di: 1) pressione venosa centrale (PVC) di almeno 8 mmHg in condizioni di persistente ipotensione, nonostante terapia rissuscitativa con liquidi e/o livello sierico di lattato superiore a 36 mg/dL, 2) saturazione venosa centrale di ossigeno (Scv_{O_2}) $\geq 70\%$ nelle condizioni sopradette, 3) glicemia uguale o superiore al limite inferiore del normale, ma inferiore a 150 mg/dL e 4) plateau di pressione inspiratoria inferiore a 30 cm H_2O nei pazienti in ventilazione meccanica. Il trattamento è consistito in: 1) precoce somministrazione di antibiotici a largo spettro, 2) liquidi: almeno 20 mL/kg di cristalloidi o di equivalenti colloidali in condizioni di ipotensione e/o lattacidemia > 36 mg/dL, 3) basse dosi di corticosteroidi in condizioni di ipotensione persistente nonostante terapia rissuscitativa con liquidi e/o lattacidemia > 36 mg/dL e 4) drotrecogin alfa attivata in condizioni di insufficienza mul-

tiorgano. La mortalità intraospedaliera è stata considerata punto di riferimento primario.

È stato osservato che l'uso di antibiotici a largo spettro e di drotrecogin alfa attivata (due dei trattamenti consigliati dalla SSC) è associato a ridotto rischio di *obitus*.

Per quanto concerne l'uso precoce di antibiotici a largo spettro, pur avendone rilevato l'effetto positivo sulla mortalità, gli autori osservano di non avere dati sull'adeguatezza di un trattamento antibiotico empirico e ritengono che probabilmente questa terapia avrebbe avuto un effetto più evidente se condotta con criteri di specificità.

Circa l'uso di drotrecogin alfa attivata nei pazienti con insufficienza multiorgano, è stato osservato un effetto positivo sul rischio di mortalità; tuttavia l'indicazione di questo farmaco nella sepsi è oggetto di controversie e non potendo escludersi varie comorbilità nei pazienti studiati, sono possibili errori di valutazione.

Sebbene la somministrazione dei liquidi sia consigliata nella sepsi (Dellinger et al, *loc cit*), agli autori non è stato possibile osservare un effetto positivo; probabilmente ciò è da mettersi in rapporto con la gravità dei pazienti esaminati, molti dei quali erano in condizioni di shock settico che, come noto, è caratterizzato da scarsa risposta ai liquidi.

In questo studio non è stata rilevata correlazione tra uso di basse dosi di corticosteroidi e shock settico e mortalità, contrariamente a quanto riferito da altri autori (Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA 2009; 301: 2362).

Gli autori riconoscono che il loro studio ha carattere osservazionale e pertanto non è possibile escludere che i risultati ottenuti siano confusi dalla eterogeneità dei singoli casi; ritengono tuttavia che la tempestiva somministrazione di antibiotici a largo spettro e, nei pazienti più gravi, di drotrecogin alfa attivata possa ridurre la mortalità per sepsi.



In una recente sintesi dei risultati ottenuti della SSC, è stata valutata l'influenza dei vari trattamenti sulla prognosi della sepsi (**Levy MM, Dellinger RF, Townsend SR. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010; 36: 222**).

È stato osservato che il tempestivo uso di antibiotici a largo spettro, preceduto dall'emocoltura, e il mantenimento di un controllo glicemico sono stati associati a riduzione della mortalità ospedaliera. Peraltro il controllo della lattacidemia non ha migliorato il decorso clinico dei pazienti. Per quanto riguarda l'uso di drotrecogin alfa attivata nelle prime 24 ore, questo è stato associato a migliorata sopravvivenza nei pazienti in shock.

Un miglioramento è stato rilevato anche nei pazienti richiedenti ventilazione meccanica, che hanno raggiunto un plateau di pressione. Inoltre è stato segnalato che nei pazienti con shock settico non vi è stata associazione tra mortalità e uso di corticosteroidi a bassa dose e raggiungimento di pressione venosa centrale ≥ 8 mmHg o Scv_{O_2} superiore al 70%.

Viene rilevato che i vari provvedimenti consigliati dalla SSC possono non uniformemente conseguire gli stessi risultati nei pazienti con sepsi, perché essi fanno riferimento a molteplici valori fisiologici limite. Inoltre, l'associazione di queste terapie che hanno diversi bersagli, con diversi aspetti prognostici, non implica necessariamente una relazione causale tra singolo provvedimento ed effetto; infatti l'insuccesso nel raggiungere un determinato obiettivo può essere indice di mag-

giore gravità. Gli autori ritengono comunque che i risultati della SSC dimostrino che l'uso di molteplici provvedimenti determinano in questi pazienti una significativa riduzione della mortalità ospedaliera per sepsi.

Valore della proteinuria nella stadiazione delle nefropatie croniche

La gravità delle nefropatie croniche è classificata principalmente in base ai valori di filtrato glomerulare stimato (eGFR, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "estimated glomerular filtration rate"). È tuttavia oggetto di discussione il ruolo della proteinuria e della sua intensità nella classificazione della gravità delle malattie renali, nonché nell'influenzarne il decorso e l'esito (**Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening. Kidney Int 2002; 61: 2165**). La questione ha notevole rilevanza qualora si tenga presente che circa il 50% dei soggetti con nefropatie allo stadio iniziale hanno un eGFR normale, mentre presentano anomalie all'esame delle urine e alle tecniche per immagine (**Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038**). D'altra parte, è noto che circa il 25% dei soggetti con proteinuria presentano un eGFR inferiore a $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ (Garg et al. *loc cit*). Si ritiene pertanto che un basso eGFR ed una proteinuria non sempre coesistano e che questi due parametri debbano essere misurati contemporaneamente per valutare i soggetti a rischio di danno renale.

In un recente studio clinico è stata esaminata l'associazione tra ridotto eGFR, proteinuria e decorso clinico avverso, comprendente tutte le cause di mortalità, infarto miocardico e progressione verso l'insufficienza renale (**Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al, for the Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria and adverse outcomes. JAMA 2010; 303: 423**).

Lo studio ha incluso tutti gli adulti di età superiore a 18 anni della provincia di Alberta in Canada, che avessero eseguito almeno una misura della creatinemia; sono stati esclusi i pazienti in dialisi o con trapianto renale all'inizio dell'indagine, oppure con valore di creatinemia non plausibile ($<0,28$ mg/dL).

La prognosi associata a un determinato livello di eGFR varia notevolmente in base alla presenza e all'intensità della proteinuria. Infatti i soggetti con intensa proteinuria, ma senza un eGFR nettamente anormale, presentano un decorso più grave rispetto ai soggetti con eGFR "moderatamente" ridotto, ma senza proteinuria. Questi risultati non sono mutati misurando la proteinuria con metodi differenti e sono indicativi di diverse condizioni cliniche, come infarto miocardico e necessità di dialisi o trapianto renale.

Secondo gli autori, i risultati da loro ottenuti hanno importanza, perché gli attuali criteri di stadiazione delle malattie renali si basano esclusivamente sui valori dell'eGFR senza prendere in considerazione i valori di proteinuria (**K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2002; 39, suppl 1: S1-S266**), mentre indicano che la stratificazione del rischio fondata sul solo eGFR è relativamente insensibile dal punto di vista clinico.