



**RASSEGNA
MEDICO-CHIRURGICA**

Autorizzazione del Tribunale di Benevento
n. 100 del 10-4-1980
<http://web.tiscali.it/rmc>

Scientifico Trimestrale

ISSN 1123-9166

***ABATE C., DE LIPSIS L., CUSANO M.**

**** PEPICELLI G., GRASSIA F., PALMIERI V.**

**EFFICACIA DEL METILPREDNISOLONE
NEL MIGLIORARE IL DECORSO POSTOPERATORIO
DOPO INTERVENTO DI CHIRURGIA ADDOMINALE
MAGGIORE: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO
VERSO PLACEBO**

** Istituto: Ospedale Fatebenefratelli, Benevento. Servizio di Anestesia e Rianimazione
(Dir. Dr. Corrado De Lipsis)*

*** S.S.D. Centro di Terapia Antalgica e delle Cure Palliative A.O. "G Rummo"
Benevento.*

ESTRATTO DA:
ANNO XXX - VOL. XXIII - n. 1

INTRODUZIONE

Il ruolo dei corticosteroidi nel ridurre il rischio di complicanze polmonari nel postoperatorio è stato a lungo oggetto di discussione (1). Un danno dell'integrità del microcircolo è una delle cause nello sviluppo della insufficienza respiratoria successiva a trauma (incluso quello chirurgico e shock), in quanto è stata documentata un'aumentata permeabilità nel microcircolo vascolare in seguito ad un insulto chirurgico che rappresenterebbe il *primum movens* di tutta quella serie di alterazioni alla base del danno polmonare. Alte dosi di corticosteroidi possono prevenire il danno del microcircolo (2), in particolare contrastando l'attivazione della cascata infiammatoria e l'aggregazione dei leucociti nel circolo polmonare. Di conseguenza è stato suggerito che tale trattamento possa prevenire le complicanze respiratorie in seguito ad interventi di chirurgia addominale maggiore. (3) Lungo questa linea di ragionamento è stato documentato un effetto del trattamento del prednisolone nel migliorare la FEV1 nel postoperatorio (4) Più in generale l'uso di corticosteroidi nel preoperatorio ridurrebbe la risposta stress indotta riducendo la concentrazione di proteina C reattiva e sopprimendo la risposta delle cellule T mediata dell'organismo, migliorando in tal modo il decorso postoperatorio. In particolare, l'obiettivo della somministrazione preoperatoria di metilprednisolone prima di un intervento di chirurgia maggiore consisterebbe essenzialmente nel :

- 1) ridurre la morbilità perioperatoria e postoperatoria
- 2) ridurre i tempi di convalescenza
- 3) ridurre i tempi di ricovero ospedaliero

Infatti, l'anestesia da sola, sia generale che loco regionale, non può modificare la risposta infiammatoria dell'organismo all'aggressione chirurgica: compito dei cortisonici sarebbe di contemperarla e modularla, mantenendola entro i limiti parafisiologici. (5).

LA RISPOSTA METABOLICA DA STRESS CHIRURGICO

Lo stress è una condizione di sofferenza del nostro organismo a qualsiasi insulto (chirurgico, doloroso), e si caratterizza da una serie di risposte ormonali, metaboliche e immunitarie tese a mantenere l'omeostasi corporea attraverso una serie di modificazioni organiche che interessano tutti i distretti dell'organismo. A livello ormonale si assiste ad un incremento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario con un incremento della produzione di ormoni catabolici, catecolamine, cortisolo, glucagone, Gh, vasopressina, e una diminuzione della produzione degli ormoni anabolici (insulina, testosterone) (6). L'aumentata stimolazione simpatica associata al dolore, determina a livello cardiovascolare un aumento della frequenza cardiaca,

della pressione arteriosa e delle resistenze periferiche con conseguente incremento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno miocardico. Sul sistema respiratorio il dolore causato da un intervento può peggiorare la funzione respiratoria, causando una disfunzione del diaframma e dei muscoli della parete toracica ed una riduzione della capacità di espettorazione. Tutto ciò provoca una riduzione dei volumi polmonari, ristagno, atelettasie ed aumento del rischio di comparsa di infezioni polmonari. (7). Le complicanze polmonari postoperatorie hanno una incidenza dell'ordine di 5-10% nella popolazione chirurgica generale e ben 22% nei pazienti ad alto rischio. Un'accurata valutazione preoperatoria può dunque permettere l'identificazione del paziente a rischio e l'adozione di quelle misure volte a ridurre l'incidenza e la severità delle complicanze postoperatorie. (8) A livello ormonale tutte le alterazioni endocrine prodotte dallo stress chirurgico comportano iperglicemia, aumento del catabolismo dei trigliceridi a glicerolo e acidi grassi non esterificati (NEFA), aumento del fibrinogeno e dell'attivazione piastrinica, incremento del catabolismo proteico e comparsa di bilancio azotato negativo con conseguente alterazione della guarigione delle ferite chirurgiche e rischi di comparsa di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. L'ipersecrezione di vasopressina può determinare ritenzione di sodio e di acqua. È stato inoltre ipotizzato che l'ipersecrezione di interleuchina-1 (IL-1) prodotta dai macrofagi e dai monociti in risposta al danno tissutale sia implicata nell'insorgenza della febbre, della leucocitosi neutrofila, delle alterazioni della risposta immunitaria. Inoltre è stato rilevato che oltre gli stimoli ormonali suddetti anche le interleuchine prodotte (IL-1, IL-6) sono responsabili delle modificazioni metaboliche attraverso i loro effetti sui tessuti ed in particolare sulle cellule immunitarie da loro stimulate (linfociti B e T). I farmaci corticosteroidi determinano una efficace azione antistress in quanto:

- 1) prevengono l'accumulo di lattato
- 2) inibiscono il rilascio di istamina
- 3) inducono la sintesi dei sistemi enzimatici ossidativi
- 4) antagonizzano il sistema delle chinine
- 5) stabilizzano le membrane lisosomiali

Nonostante rimanga poco chiaro il ruolo della risposta corticale surrenalica allo stress, si deve ammettere che per far fronte ad una condizione di stress severo e indispensabile ottenere un incremento dei livelli plasmatici di cortisolo e che solo i glucocorticoidi esplicano tale effetto.

I cortisonici, inoltre possono bloccare il processo infiammatorio prima ancora che l'infiammazione si sviluppi a pieno, ovvero causano una rapida risoluzione dell'infiammazione quando questa si è già sviluppata, velocizzando la guarigione. (9)

METODO

Lo studio clinico controllato randomizzato da noi effettuato è stato di tipo multicentrico, essendo state coinvolte due strutture ospedaliere; abbiamo voluto confrontare l'efficacia di un trattamento con metilprednisolone vs placebo nel migliorare il decorso postoperatorio in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale maggiore. (10) Eleggibili per lo studio sono stati tutti i pazienti osservati consecutivamente tra il Gennaio e il Giugno 2004 presso l'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento e l'A.O. "G. Rummo", che rispondevano ai criteri qui elencati:

età >50 <80 anni; classe ASA II-III, (11) sottoposti ad intervento di chirurgia addominale maggiore. Non sono stati eleggibili i pazienti che presentavano diabete mellito di tipo 1 e 2 scompensato (glicemia basale > 150mg/dl); pazienti con diagnosi di glaucoma, cirrosi epatica, ulcera gastrica in fase attiva, infezione in atto, immunodepressi, con ipersensibilità accertata o sospetta al metilprednisolone. Tutti i soggetti eleggibili sono stati sottoposti preoperatoriamente a Rx grafia in proiezioni standard del torace, spirometria, emogasanalisi, e ad un dosaggio della

PCR (12). Ottenuto il consenso alla ricerca, i soggetti sono stati randomizzati sulla base di liste di numeri casuali in due gruppi:

- a) trattamento con 30mg pro chilo di metilprednisolone ev 90 minuti prima dell'inizio dell'anestesia
- b) soluzione fisiologica ev 90 minuti prima dell'anestesia (placebo)

L'anestesista era a conoscenza del braccio di trattamento ma il chirurgo, il medico che ha eseguito nel pre e post operatorio l'emogasanalisi ed il laboratorista erano in cieco. Complessivamente sono entrati in studio 25 pazienti nel gruppo metilprednisolone e 25 nel gruppo placebo. Gli interventi sono stati condotti tutti in anestesia generale; ai pazienti è stata praticata la profilassi antibiotica secondo i protocolli suggeriti dalla letteratura internazionale (13) e, nel postoperatorio, entrambi i gruppi sono stati trattati con idonea terapia antalgica. Infatti, in tutti i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, è stato posizionato preoperatoriamente un catetere perdurale collegato ad una pompa ad infusione continua (2ml/h), attraverso la quale sono stati somministrati anestetici locali e analgesici oppiacei (Naropina 7.5% 150-200mg e Morfina 10-15mg diluiti in 50ml di soluzione fisiologica). Negli interventi di chirurgia minore la somministrazione è stata effettuata con pompe ad infusione continua attraverso la via ev ed i farmaci utilizzati sono stati gli oppiacei deboli (Tramadolo 200-300mg diluiti in 50ml di soluzione fisiologica (2ml/h))(14). Successivamente all'intervento chirurgico tutti i pazienti sono stati valutati alle ore 08.00 e alle ore 20.00 dei 4 giorni successivi per la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la temperatura corporea, l'analgesia. Inoltre, nei 4 giorni successivi all'intervento chirurgico è stata eseguita l'emogasanalisi ed una valutazione della PCR. In quarta giornata postoperatoria è stata eseguita una RX grafia del torace in proiezioni standard e una spirometria. I pazienti, infine, sono stati seguiti, ancorchè dimessi, fino a 15 giorni dall'intervento per valutare la cicatrizzazione della ferita operatoria e l'insorgenza di complicanze successive all'intervento quali infezioni della ferita con o senza deiscenza della parete e/o deiscenza delle anastomosi.

ANALISI DEI DATI

Per valutare l'efficacia del trattamento, si è applicato il t-test per dati appaiati che ha permesso di confrontare le medie delle differenze entro-paziente (giorno4-giorno 0) dei due gruppi per ogni parametro di interesse. I risultati dell'analisi sono riportati in tabella con le statistiche descrittive (media, DS, range) di ogni tempo e variabile.

RISULTATI

La tabella 1 mostra le caratteristiche principali dei pazienti entrati in studio, l'indicazione e la durata dell'intervento in accordo al braccio di trattamento.

Non si sono osservate differenze tra i due gruppi rispetto all'età al sesso, la classe ASA, la patologia che ha portato all'intervento chirurgico e la durata dello stesso: ad esempio l'età media era pari a 69 anni nel gruppo randomizzato metilprednisolone e 70 nel gruppo placebo. Similmente la durata media dell'intervento era pari a 3,6 ore nel gruppo metilprednisolone e 3,2 ore nel gruppo placebo.

La tabella 2 presenta i risultati dell'emogasanalisi e i valori relativi alla PCR.

All'ingresso in studio i due gruppi mostravano differenze significative per i valori della emogasanalisi, ma il valore medio della PCR era pari a 1,6 nel gruppo metilprednisolone e a 2,9 nel gruppo placebo: questa differenza era statisticamente significativa.

Si sono osservati valori migliori al giorno 4 nel gruppo metilprednisolone rispetto al gruppo placebo con riferimento alla PO₂, PCO₂, SATO₂, FC, FR, temperatura e PCR.

Considerando le differenze entro-soggetto (G4-G0), si sono osservate medie diverse in modo

statisticamente significativo tra i due gruppi di trattamento per tutti i parametri analizzati. Le figure 1-4 mostrano gli andamenti nel basale e nel post operatorio dei parametri FC, FR, temperatura corporea e PCR.

I valori medi di FC, FR, temperatura corporea e PCR, erano costantemente inferiori dalla prima giornata post-intervento fino alla quarta giornata nel gruppo metilprednisolone rispetto al gruppo placebo. Tale differenza era statisticamente significativa in quarta giornata.

La valutazione dell'efficacia analgesica è stata effettuata mediante scala analogica visiva (VAS) e scala descrittiva semplice (SDS) nelle successive 72h; il valore medio della VAS è stato di 3.2 (dolore lieve). Non si sono verificate reazioni avverse all'utilizzo dei farmaci oppiacei. (15)

Non si sono osservate complicanze nel gruppo trattamento con metilprednisolone, mentre nel gruppo placebo, si sono osservate tre infezioni della ferita, un caso di deiscenza dell'anastomosi e due casi di deiscenza della sutura della parete addominale.

Per quanto concerne più specificamente le complicanze respiratorie nel gruppo placebo si sono osservate nove casi di atelettasia basale e cinque di versamento pleurico basale nel post-operatorio.

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti ed indicazioni e durata dell'intervento in accordo al braccio di trattamento.

	Metilprednisolone	Placebo
Età (media, DS, range)	68.6, 6.2, 56-78	70.4, 5.2, 60-79
Sesso (N°,%)		
Maschi	19 (76%)	16 (64%)
Femmine	6 (24%)	9 (36%)
Classe ASA (N°,%)		
II	15 (60%)	15 (60)
III	10 (40%)	10 (40%)
Indicazioni all'intervento (N°)		
Carcinoma gastrico	10	10
Carcinoma colon retto	10	10
Altro	5	5
Durata intervento in ore (media, DS, range)	3.6, 0.7, 2.5-5	3.2, 0.8, 2.2-4.5

Tabella 2

Risultati dell'emogas analisi e della PCR.

	Giornata									
	0		1		2		3		4	
	MIP	p	MIP	p	MIP	p	MIP	p	MIP	p
PH										
Media	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
DS	0.003	0.04	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	7.4-7.5	7.3-7.5	7.3-7.5	7.2-7.5	7.4-7.4	7.2-7.6	7.4-7.5	7.3-7.5	7.4-7.5	7.3-7.5
PO2										
Media	74.0	77.2	69.9	66.4	72.3	64.1	75.0	63.2	78.5	62.8
DS	12.0	9.7	11.8	10.8	11.1	9.4	11.0	9.3	10.7	8.3
Range	60.1-105.0	64.0-100.0	50-99	49.1-86.0	55.0-100.0	50.8-82.0	56.0-82.0	44.8-81.2	61.3-100.0	45.2-81.1
PCO2										
Media	39.9	42.8	40.9	43.3	39.5	43.8	39.4	43.5	38.5	43.2
DS	4.9	4.3	4.5	6.2	3.6	6.8	3.3	6.1	3.8	5.4
Range	32.9-49.5	35.6-49.0	34.3-54.6	31.3-54.9	32.0-45.2	30.2-61.4	35.1-46.1	30.4-58.2	32.0-45.8	31.4-56.2
HCO3										
Media	27.8	28.1	27.7	29.0	27.6	29.7	27.5	29.8	27.5	29.7
DS	3.5	4.3	3.3	4.7	4.1	4.4	3.4	3.8	3.1	3.7
Range	22.8-34.4	21.3-35.8	22.0-33.0	21.3-36.4	17.3-32.8	21.4-36.0	20.4-32.4	22.3-35.2	22.8-33.1	21.4-35.0
SATO2										
Media	93.9	95.0	93.1	93.1	93.9	92.9	94.5	92.0	95.1	92.0
DS	1.9	1.9	1.8	2.5	1.8	2.5	1.6	2.6	1.5	2.2
Range	91-99.4	90-98	90-97.4	86.9-98.0	89.8-97.5	87.1-98.0	91.0-98.2	85.3-95.8	91.3-97.5	85.9-94.2
PCR										
Media	1.6	2.9	5.7	8.6	6.8	13.9	5.9	19.7	4.4	20.8
DS	0.8	1.5	3.5	4.1	3.6	5.7	3.3	6.4	2.2	5.5
Range	0.1-2.7	0.4-5.3	0.7-16.5	4.9-19.6	3.3-18.3	6.2-22.1	3.2-17.3	12.4-29.4	2.3-11.2	12.5-31.0

Fig1 - Andamento della frequenza cardiaca in accordo al braccio di trattamento

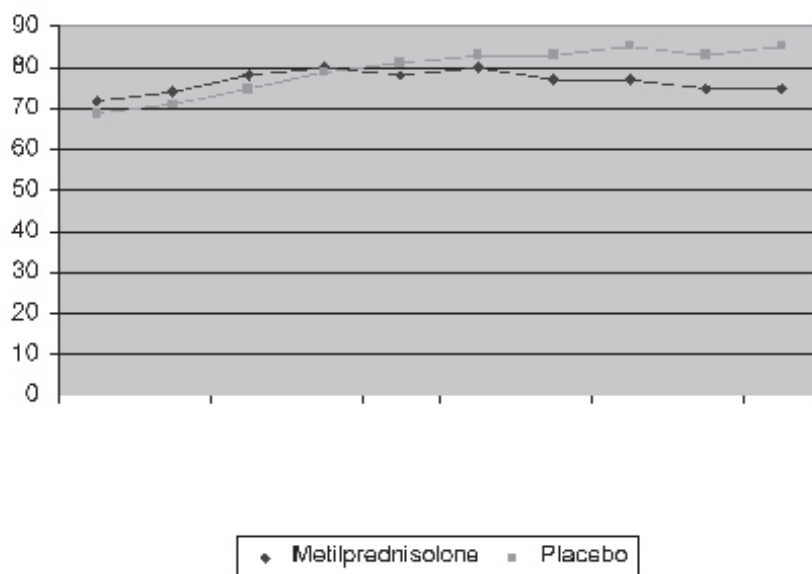
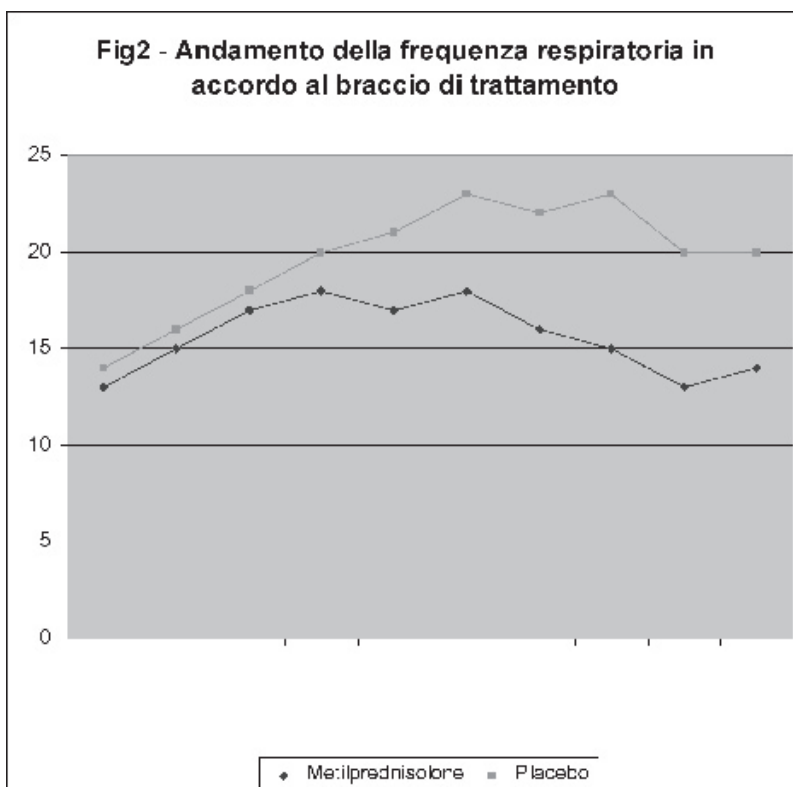
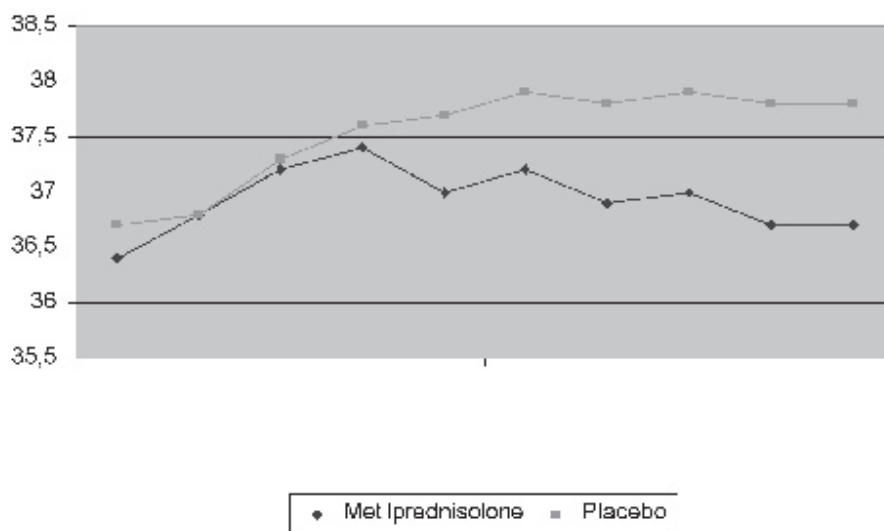


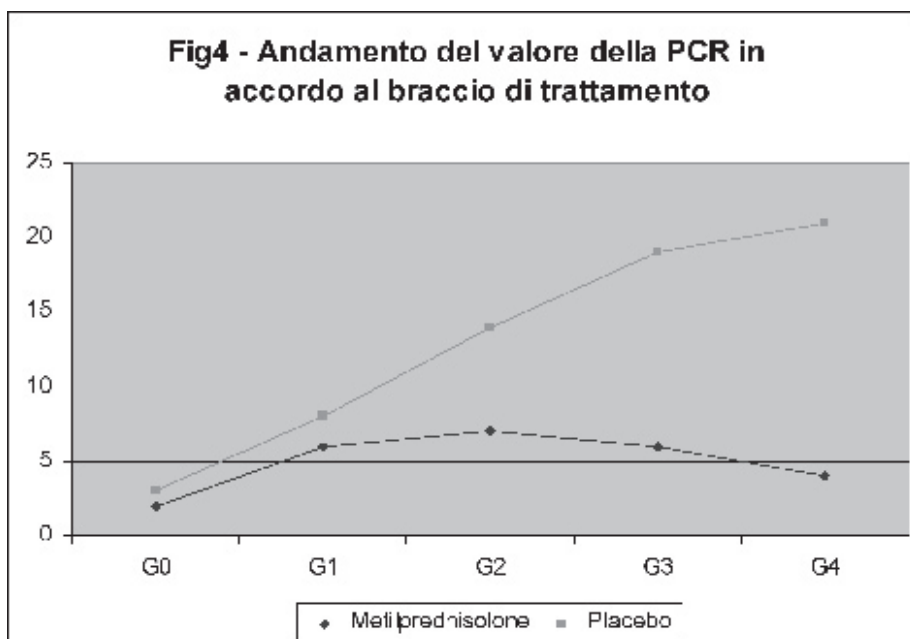
Fig2 - Andamento della frequenza respiratoria in accordo al braccio di trattamento



**Fig3 - Andamento della temperatura corporea in
accordo al braccio di trattamento**



**Fig4 - Andamento del valore della PCR in
accordo al braccio di trattamento**



DISCUSSIONE

I risultati di questo studio indicano un generale miglioramento dei parametri respiratori, valutati sulla scorta dei dati emogasanalitici e della risposta infiammatoria (PCR) nei pazienti trattati con metilprednisolone.

La terapia antalgica è stata efficace in entrambi i gruppi di studio.

Tali risultati sono in generale accordo con i dati della letteratura.

Ad esempio in uno studio condotto su 20 pazienti sottoposti ad interventi addominali maggiori che ha confrontato un trattamento con metilprednisolone 30mg pro kg preoperatorio versus placebo, il metilprednisolone ha incrementato in modo statisticamente significativo i valori di FEV1, ha ridotto i valori della PCR.

Inoltre in questo studio i pazienti trattati con metilprednisolone sono stati dimessi più precocemente e hanno riportato un miglior decorso post-operatorio in termini di minor affaticamento (16). Tali effetti sono stati più marcati nei pazienti sottoposti ad interventi complessi e che richiedevano maggiori tempi operatori.

Un ulteriore studio controllato randomizzato che ha incluso 82 pazienti sottoposti a chirurgia addominale e che ha confrontato metilprednisolone preoperatorio versus placebo ha valutato la frequenza di complicanze polmonari.

Tali complicanze si sono osservate nel postoperatorio in 2 pazienti (4.8%)

Su 42 trattati con metilprednisolone ed in 9 su 40 (22.5%) trattati con placebo: tale differenza era statisticamente significativa (17). Si è visto anche come i cortisonici utilizzati nel preoperatorio non solo hanno migliorato i parametri ventilatori ma hanno anche ridotto la produzione di citochine, in particolare IL6 e IL8, le quali, come abbiamo già precedentemente descritto, sono implicate in tutte le alterazioni della risposta immunitaria allo stress chirurgico (18,19). Tali dati clinici nell'uomo sostengono l'osservazione in studi animali che i corticosteroidi abbiano una azione nello stabilizzare le membrane alveolare e capillare, riducendo le alterazioni di permeabilità, nel ridurre le resistenze vascolari, e nel prevenire l'aggregazione dei leucociti (20). Nella nostra ricerca la frequenza di complicanze infettive e respiratorie è stata maggiore nel gruppo placebo (3 infezioni della ferita, 1 deiscenza dell'anastomosi, 2 deiscenze della sutura della parete addominale, 9 casi di atelettasia polmonare e 5 di versamento pleurico) rispetto al gruppo trattato con metilprednisolone.

Tuttavia in considerazione della limitata frequenza di tali complicanze nei soggetti operati di chirurgia addominale (meno del 5% nei dati della letteratura) sarebbe stato necessario includere più di 600 pazienti per identificare una riduzione del 50% nella frequenza di tali complicanze agli usuali livelli di significatività. Tale numerosità non si confaceva ad uno studio esplorativo, come voleva essere la presente ricerca.

In conclusione, questo studio offre dati a supporto dell'ipotesi che l'uso preoperatorio del metilprednisolone riduce la risposta infiammatoria e migliora la funzionalità respiratoria nei giorni successivi ad un intervento di chirurgia addominale maggiore.

Sulla stregua dei dati riportati dalla letteratura internazionale e dalle evidenze cliniche rilevate nella nostra ricerca, possiamo affermare che i corticosteroidi trovano una razionale utilizzazione anche nel preoperatorio per gli interventi di chirurgia maggiore e, soprattutto in pazienti ad alto rischio. Una condotta anestesiológica adeguata (anestesia generale con blocco perimidollare) riducendo la risposta neuroendocrina all'insulto chirurgico migliora sicuramente il decorso postoperatorio dei pazienti ma non evita l'insorgere di una risposta infiammatoria sistemica che si origina durante il tempo chirurgico. I corticosteroidi, somministrati prima dell'intervento, modulando tale risposta, evitano la possibilità di comparsa di morbilità e mortalità connessi con una esagerata liberazione dei mediatori pro-infiammatori, migliorando il decorso post operatorio dei pazienti in termini di confort e riducendo i costi aggiuntivi derivati da un prolungamento dei giorni di degenza.

BIBLIOGRAFIA

1. C.D. COLLINS ET AL., **Chest complication after upper abdominal surgery : their anticipation and prevention.** *BMJ* 1968;1: 401-6
2. S. ANDREASSON ET AL., **The role of high dose corticosteroid (HDC) in pulmonary capillary alveolar membrane integrity.** *Acta Chirurgica Scandinavica-suppl.* 1985; 526: 83-93
3. G.C. ZOTTI, F. SALZANO DE LUNA, A. CHIAZZA, W. SANTANIELLO, G. MICHELETTI. A. BRUNO ET AL., **Prevention of pulmonary complication by 6-methylprednisolone in major abdominal surgery,** *Italian Journal of surgical Science*, 1988; 18: 369-75
4. NAGELSCHMIDT M., FU ZX, SAAD S, DIMELER S, NEUGEBAUER E, **Preoperative high dose methylprednisolone improves patients outcome after abdominal surgery,** *Eur J Surg* 1999 OCT; 165 (10):971-8.
5. EZIO VINCENTI, **Protezione d'organo in terapia intensiva,** *Momento Medico Srl Salerno*, 2001, 53.
6. M. MOLLI, A. ALBANI, F. NICOSIA, **Il dolore postoperatorio,** *Doyma Italia S.R.L. Milano*, 1996.
7. L. BERTINI, **Il dolore acuto postoperatorio: istruzioni per l'uso,** *Astra Zeneca*, 1996
8. *Da: www. http://anestit.unipa.it/esiait/1200_02.htm*
9. EZIO VINCENTI, **Protezione d'organo in terapia intensiva,** *Momento Medico Srl Salerno*, 2001, 14-15
10. S. SAUERLAND, M. NAGELSCHMIDT, P. MALLMANN, **Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review,** *Drug Saf* 2000 Nov; 23 (5): 449-61
11. ROMANO E., **Anestesia generale e speciale, I ed.,** *UTET*, 1997, Torino, pag. 113-114
12. A. CANIGGIA, **Metodologia Clinica, Ed. Minerva medica, VII Ed.** 1994
13. *<http://www.sanita.fvg.it/ars/specializza/progetti/allegati/tot-00.pdf>*
14. S.E. ABRAM, **Il Dolore Manuale Clinico, realizzazione editoriale a cura della Momento Medico,** giugno 1991, 192-199
15. ATLEE, **Complicanze in Anestesia,** *Verducci Editore, Roma*, 2001, pag.241-243.
16. *Loc. cit. «4».*
17. K MURSCH K. ET AL., **Preoperative cardiovascular stability during brainstem surgery. The use of high-dose methylprednisolone compared to dexamethasone. A retrospective analysis.** *Acta Anaest. Scand*, 2000; 44: 378-82
18. TAKEDA S, TAKEDA S, KIM C, IKEZAKI H, NAKANISHI K, SAKAMOTO A, OKAWA K, **Preoperative administration of methylprednisolone attenuates cytokine - induced respiratory failure after esophageal resection,** *J Nippon Med Sch.* 2003 Feb;70(1):16-20
19. Y. YAMASHITA, M. SHIMADA, T. HAMATSU ET AL., **Effects of preoperative steroid administration on surgical stress in hepatic resection: prospective randomised trial,** *Arch Surg* 2001-Mar; 136(3); 328-33