

LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA CORTISOLEMICA ALLO STRESS CHIRURGICO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Lo studio della risposta endocrina allo *stress* chirurgico può migliorare le nostre conoscenze sulla risposta fisiologica del sistema ACTH-surrene a un evento traumatico e indirizzare le nostre scelte sulla preparazione dei pazienti iposurrenali alla chirurgia.

Uno **studio prospettico di coorte** (1) ha misurato la risposta cortisolemica alla chirurgia, in base al grado di severità della procedura chirurgica in **93 pazienti con normale funzionalità surrenalica** (18-90 anni), tutti **operati in anestesia generale** nei dipartimenti di chirurgia endocrina, cardio-toracica e gastro-intestinale degli ospedali St. Mary's e Hammersmith di Londra.

È stata dosata la cortisolemia il giorno dell'intervento (alle ore 8, all'induzione dell'anestesia, dopo 1, 2, 4 e 8 ore) e poi ogni mattina per 5 giorni (oppure fino alla dimissione se il paziente veniva dimesso prima). La tabella riporta la tipologia di interventi chirurgici, classificati in gravità minore, moderata o maggiore/maggiore+, in base al punteggio POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity*).

Tipo di chirurgia	Interventi	N
Maggiore/maggiore+ (n = 37)	Resezione/ablazione epatica a cielo aperto (<i>open</i>) *	8
	Colecistectomia <i>open</i> *	8
	<i>By-pass</i> coronarico <i>open</i>	4
	Procedura di Whipple	4
	Esofagectomia trans-toracica <i>open</i>	3
	Gastrectomia <i>open</i>	2
	Spleno-pancreasectomia <i>open</i>	2
	Gastrectomia distale, resezione duodenale, <i>by-pass</i> gastrico	1
	<i>By-pass</i> coronarico <i>open</i> , sostituzione valvolare aortica e mitralica	1
	Sostituzione valvolare mitralica <i>open</i>	1
	Dissezione cervicale e revisione mediastinica	1
	Duodeno-pancreasectomia <i>open</i>	1
	Duodeno-pancreasectomia e colecistectomia laparoscopica	1
	<i>By-pass</i> gastrico laparoscopico	1
	Procedura di Whipple laparoscopica	1
Moderata (n = 33)	Tiroidectomia/lobectomia <i>open</i>	17
	Colecistectomia laparoscopica	9
	Ernio-plastica addominale <i>open</i>	2
	Appendicectomia laparoscopica	2
	Procedura di fenestrazione di cisti epatica <i>open</i>	1
	Cardiomiectomia di Heller laparoscopica	1
	Gastrectomia <i>sleeve</i> laparoscopica	1
Minore (n = 23)	Paratiroidectomia	19
	Laparoscopia diagnostica	3
	Ablazione epatica	1

*Due pazienti sono stati sottoposti ad ablazione epatica e contestuale colecistectomia, entrambe *open*, e pertanto sono stati contati due volte

La cortisolemia basale media h 8 è stata 10.3 µg/dL (*range* 1.9-24.5), mentre la media del picco massimo cortisolemico post-operatorio è stata 21.8 µg/dL (*range* 9.5-52.6) ($p < 0.0001$).



Nel gruppo della chirurgia maggiore/maggiore+, 15/37 pazienti hanno presentato valori basali di cortisolemia compresi tra 3.6 e 7.2 $\mu\text{g/dL}$, con una media del picco cortisolemico di 16.6 $\mu\text{g/dL}$ (*range* 11.7-37). Un paziente, sottoposto a duodeno-cefalo-pancreasectomia e contestuale colecistectomia (maggiore/maggiore+), ha presentato cortisolemia basale di 1.9 $\mu\text{g/dL}$ con successivo picco cortisolemico di 15.8 $\mu\text{g/dL}$ (risposta del 821%) e ha affrontato la chirurgia senza complicanze.

Tipo di chirurgia. Il picco cortisolemico ha presentato una correlazione positiva con la severità della chirurgia. La media del picco cortisolemico non ha presentato differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica rispetto a quelli sottoposti a chirurgia *open*.

Tempo per sviluppare il picco cortisolemico: la media era di 2, 4 e di 8 ore, rispettivamente, nei gruppi di chirurgia minore, moderata e maggiore/maggiore+ ($p = 0.0001$). Con l'aumentare della severità dell'atto chirurgico aumentava il tempo necessario per ottenere il picco di cortisolemia. Durata dell'intervento e tempo necessario per raggiungere il picco cortisolemico non erano correlati ($p = 0.747$).

Ritorno della cortisolemia ai livelli basali. Il recupero avveniva in tempi diversi secondo il tipo di intervento:

- chirurgia maggiore/maggiore+: da uno a cinque giorni dopo;
- chirurgia di entità moderata: entro 8 ore dall'induzione dell'anestesia;
- chirurgia minore: fluttuazioni intorno ai valori basali durante la procedura.

Relazione con le complicanze. Il picco cortisolemico post-operatorio non era differente tra i pazienti che hanno sviluppato o meno complicanze in seguito a chirurgia maggiore/maggiore+. Non ci sono state differenze nell'incidenza di complicanze post-operatorie tra i pazienti suddivisi in base al picco cortisolemico post-operatorio (usando 17.4 $\mu\text{g/dL}$ come *cut-off*, che veniva superato soprattutto dai pazienti sottoposti a chirurgia maggiore/maggiore+), anche se la cortisolemia basale (h 8) era significativamente differente tra i due gruppi ($p < 0.0001$).

Uso post-operatorio di oppiacei. I pazienti trattati con oppiacei (per *os*, *ev*, epidurale, $n = 37$, la maggioranza nel gruppo maggiore/maggiore+) avevano un picco cortisolemico più alto. Questo dato suggerisce che la risposta cortisolemica allo *stress* chirurgico nei giorni 1-5 post-operatori è condizionata dalla severità dell'atto chirurgico piuttosto che dall'effetto inibitorio degli oppiacei sulla secrezione di cortisolo.

Cortisol-binding globulin (CBG) e free cortisol index (FCI). I livelli di CBG si sono ridotti acutamente durante la chirurgia ($p < 0.0001$), a partire dalla prima ora, con *nadir* alla quarta ora dopo l'induzione. Il FCI, che la letteratura ha dimostrato avere un'ottima correlazione con il dosaggio del cortisolo libero plasmatico (2), è stato calcolato al basale, e poi dopo 1, 2, 4 e 8 ore dall'induzione dell'anestesia: considerando l'aumento della cortisolemia totale e il calo della CBG, si è verificato un aumento di FCI, più marcato nel gruppo della chirurgia maggiore/maggiore+.

In conclusione, la risposta cortico-surrenalica allo stress chirurgico è direttamente correlata all'entità della severità dell'atto chirurgico. Anche se è possibile che il mancato controllo del dolore possa giustificare la persistenza di elevati livelli cortisolemici, uno studio recente suggerisce che l'entità del dolore post-operatorio cardio-chirurgico non correla con i cambiamenti dei livelli cortisolemici (3). La media del picco cortisolemico del 44% inferiore rispetto a uno studio precedente (4), secondo gli autori è dovuta alla modernizzazione delle tecniche anestesilogiche e chirurgiche, nonché alle metodiche di dosaggio della cortisolemia. Il calo della CBG (5) viene attribuito alla riduzione della secrezione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6, e all'aumento della secrezione di cortisolo (entrambi stimoli che riducono la sintesi epatocitaria di CBG).

I limiti di questo studio sono:

1. la mancata determinazione dei livelli di cortisolemia libera (invece di FCI) e ACTH;
2. la mancanza di uno specifico studio del metabolismo del cortisolo.

In passato, lo studio di Plumpton e Besser (4) aveva dimostrato che il dato della risposta cortisolemica alla chirurgia poteva essere riprodotto da quello ottenuto con l'ipoglicemia insulinica (ITT), e tali *cut-off* sono stati generalmente usati nella pratica clinica anche per l'interpretazione dell'ACTH test a basse dosi. Nello studio sopra-descritto, **gli autori suggeriscono che i cut-off storicamente usati per interpretare la risposta all'ITT e all'ACTH test vanno riconsiderati e probabilmente abbassati** - tenendo conto anche dei cambiamenti nelle metodiche di dosaggio avvenute nel corso dei decenni - al fine di non classificare erroneamente i pazienti come iposurrenali, per evitare l'utilizzo di alte dosi di steroidi che possono causare iperglicemia, ipernatremia, sovra-infezioni batteriche, e infine per **rivedere le posologie attualmente raccomandate per i pazienti iposurrenali in preparazione alla chirurgia.**

Bibliografia

1. Khoo B, Boshier PR, Freethy A, et al. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol* [2017, 87: 451-8.](#)
2. le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, et al. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* [2002, 39: 406-8.](#)
3. Van Gulik L, Ahlers S, van Dijk M, et al. Procedural pain does not raise plasma levels of cortisol or catecholamines in adult intensive care patients after cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* [2016, 44: 52-6.](#)
4. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg* [1969, 56: 216-9.](#)
5. le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, et al. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 2045-8.](#)